

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-226373

(P 2 0 0 0 - 2 2 6 3 7 3 A)

(43) 公開日 平成12年8月15日 (2000. 8. 15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード <sup>*</sup> (参考)
C07D215/12		C07D215/12	4C031
A61P 1/00		A61K 31/00	601 4C063
3/10			603 N 4C065
25/00			625 B 4C086
25/04			626

審査請求 未請求 請求項の数28 O L (全93頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-100828	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成11年4月8日 (1999. 4. 8)	(72) 発明者	鈴木 伸宏 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50
(31) 優先権主張番号	特願平10-96422	(72) 発明者	加藤 金芳 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40
(32) 優先日	平成10年4月8日 (1998. 4. 8)	(72) 発明者	竹河 志郎 茨城県つくば市梅園2丁目5番地の3 梅園スクエアB棟305号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平10-345328		
(32) 優先日	平成10年12月4日 (1998. 12. 4)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

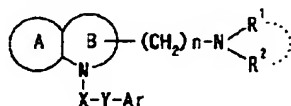
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミン誘導体、その製造法および剤

(57) 【要約】 (修正有)

タチンに起因する疾患等の予防・治療に有用である。

【解決手段】 下記式



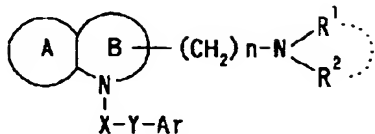
【式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基；Xはメチレン、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCO；Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー；nは1～5の整数；i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、iii) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>はB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成；A環は置換基を有していてもよい芳香環；B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。】で表される化合物またはその塩。

【効果】上記の化合物またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体結合作用等を有し、毒性も低く、ソマトス

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基、Xはメチレン、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCO、Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー、nは1ないし5の整数、

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、

ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または

iii) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>はB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成、A環は置換基を有していてもよい芳香環、B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。ただし、A環が置換基として式-NHCOR<sup>11</sup> (式中、R<sup>11</sup>はアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルチオアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基または式-NHR<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を示す) で表される基を示す) で示される基を有する場合、XはS、SO、SO<sub>2</sub>またはCOを示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項2】B環がアルキルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Arが置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】XがCOである請求項1記載の化合物。

【請求項5】Yが置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項6】Yで示されるC<sub>2-5</sub>アルキレンの置換基がアシルアミノである請求項5記載の化合物。

【請求項7】nが1または2である請求項1記載の化合物。

【請求項8】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項1記載の化合物。

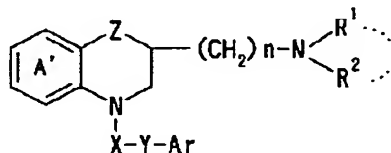
【請求項9】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項10】含窒素複素環がピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンである請求項9記載の化合物。

【請求項11】A環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項12】式

【化2】



〔式中、A'環は置換基を有していてもよいベンゼン環、Zはメチレンまたは置換されていてもよいイミノ、他の各記号は請求項1記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項13】Zがメチレンである請求項12記載の化合物。

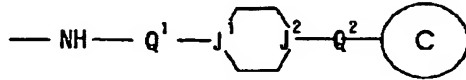
【請求項14】Arがハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ-C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルキル-C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>2-5</sub>アルケニル、ハロゲン原子またはC<sub>1-5</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アラールキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子またはC<sub>1-5</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ-カルボニル、C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル、C<sub>1-5</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホンニルから選ばれる基で置換されていてもよい、(i) フェニル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、1, 2, 4-または1, 3, 4-オキサジアゾリル、(ii) 2-, 3-または4-ピフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニル-オキサゾール-2-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニル、または

3

(iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリル; Xがメチレン、COまたはSO<sub>2</sub>; Yが  
(イ) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub>アリール、

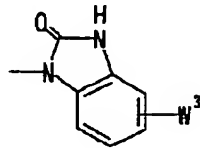
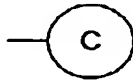
③式

【化3】

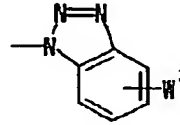


【式中、J¹およびJ²はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q¹およびQ²はそれぞれ-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化4】



または



(W³は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、

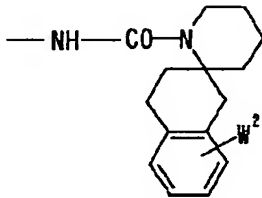
④C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ-カルボキサミド、

⑤アミノ、

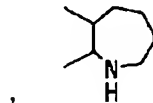
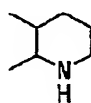
⑥C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボキサミド、⑦C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-ピペラジニル-カルボキサミド、または

⑧式

【化7】

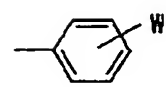


(W²はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン、(ロ)C<sub>2-5</sub>アルケニレン、(ハ)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y¹\*- (mは1ないし4の整数を、Y¹\*はOまたはNR¹\* (R¹\*は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルを示す)、または(ニ)-NH-(CH



は、(i)式

【化5】



(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ニトロまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す)で表わされる基、(ii)ピリジル、ピリミジニル、または(iii)式

【化6】

z) r-(rは1ないし4の整数を示す); nが1または2;

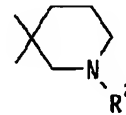
i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC<sub>6-10</sub>アリールで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、

ii) R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにC<sub>6-10</sub>アリールでそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

30

iii) R¹がB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-N(R²)-とともに式

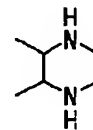
【化8】



【式中、R²はC<sub>1-6</sub>アルキルを示す】で表される6員スピロ環を形成; A環がC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ、ハロゲン原子、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボキサミドで置換されていてもよいベンゼン環; B環がC<sub>1-6</sub>アルキル、ホルミルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されていてもよい

【化9】

または

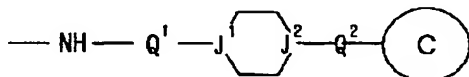


である請求項1記載の化合物、

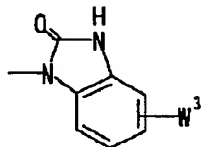
【請求項15】Yが(i) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub>アリール、  
③C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボキサミド、または  
④アミノ、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン、  
(ロ) C<sub>2-5</sub>アルケニレン、(ハ) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1\*</sup>-  
(mは1ないし4の整数を、Y<sup>1\*</sup>はOまたはNR<sup>8\*</sup>  
(R<sup>8\*</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されて  
いてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルを示す)、または  
(ニ) -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (rは1ないし4の整数 10  
を示す) である請求項14記載の化合物、

【請求項16】XがCO；Yが(i) ①式

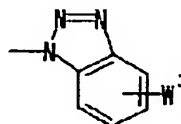
【化10】



〔式中、J<sup>1</sup>およびJ<sup>2</sup>はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-また



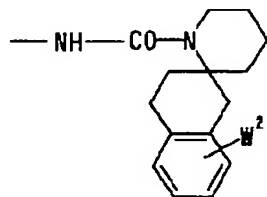
または



(W<sup>3</sup>は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを示す) で表わされる基を示す〕で表わされる基、

- ②C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボキサミド、  
③アミノ、  
④C<sub>7-10</sub>アラルキルカルボキサミド、または  
⑤C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルピペラジニルカルボキサミド、または  
⑥式

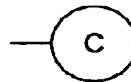
【化14】



(W<sup>2</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシを示す) で表わされる基を示す〕で表わされる基、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン、(ロ) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1\*</sup>- (mは1ないし4の整数を、Y<sup>1\*</sup>はOまたはNR<sup>8\*</sup>  
(R<sup>8\*</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルを示す)、または  
(ハ) -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (rは1ないし4の整数を示す) ; nが1 ; R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル、A環がベンゼン環 ; およびB環が

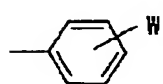
は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す) を、式

【化11】



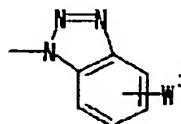
は、(i) 式

【化12】

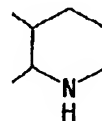


(W<sup>1</sup>はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、ニトロまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す) で表わされる基、(ii) ピリジル、ピリジニル、または (iii) 式

【化13】



【化15】



30

である請求項14記載の化合物。

【請求項17】A<sub>r</sub>が3-インドリルである請求項16記載の化合物。

【請求項18】3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその



塩、

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

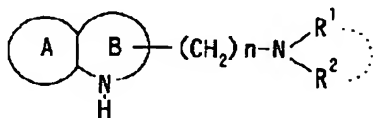
6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジノカルボキサミドまたはその塩、

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、または1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項19】式

【化16】



【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩と、式

$L-X-Y-Ar$

【式中、Lは脱離基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項20】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項21】ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項20記載の組成物。

【請求項22】ソマトスタチン受容体作動剤である請求項21記載の組成物。

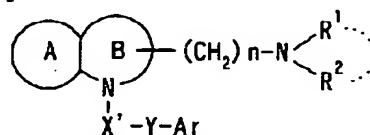
【請求項23】ソマトスタチン受容体拮抗剤である請求項21記載の組成物。

【請求項24】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項25】請求項24記載のプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項26】式(I'):

【化17】



【式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基、X'はメチレン、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCO、Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー、nは1ないし5の整数、

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、

ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または

iii) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>はB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成、A環は置換基を有していてもよい芳香環、B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す】で表される化合物またはその塩を含有してなるソマトスタチン受容体結合阻害剤。

【請求項27】緑内障、先端巨大症、糖尿病、糖尿病合併症、うつ、または腫瘍の予防・治療薬である請求項26記載の阻害剤。

【請求項28】鎮痛剤である請求項26記載の阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

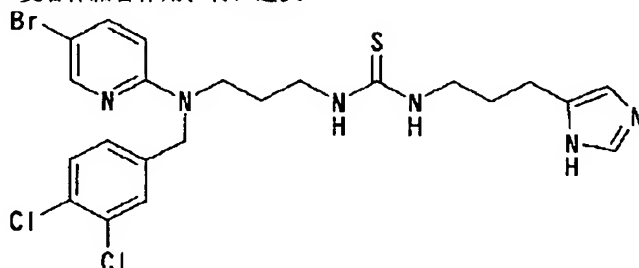
【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミン誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予防・治療に有効な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】ソマトスタチン(somatostatin)は、成長ホルモン抑制因子(somatotropin release inhibiting factor; SRIF)として、1973年に見出された。また、ソマトスタチンの受容体には現在までに5個のサブタイプが見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4およびSSTR5と命名されている(例、Endocrinology、136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmacological Sciences、87-94頁、18巻、1997年、Life Science、57巻、1249-1265頁、1995年等)。ソマトスタチンは生体内において、種々のホルモン、増殖因子、生理活性物質

の産生・分泌に対して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが抑制的に働くホルモンには、成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは内分泌系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有し、ソマトスタチンを標的とした医薬品の開発が積極的に進められている(例、Endocrinology, 136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmacological Sciences, 87-94頁、18巻、1997年等)。ソマトスタチンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣病、中枢神経系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍などが挙げられる。ソマトスタチンそのもの、またはその類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、例えば、ソマトスタチン受容体作動薬として知られているオクトレオタイド(octreotide)はホルモン性腫瘍の治療薬として市販されている。

【0003】ソマトスタチン受容体結合作用、特に選択

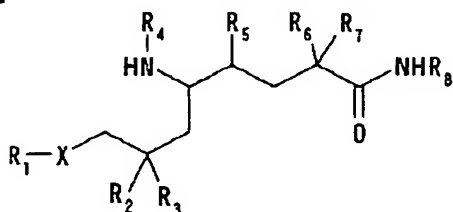


で表される化合物が知られている(J. Am. Chem. Soc., 120巻、1368-1373頁、1998年、WO 97/43278)。

【0004】一方、アミン誘導体としては、以下の化合物が知られている。

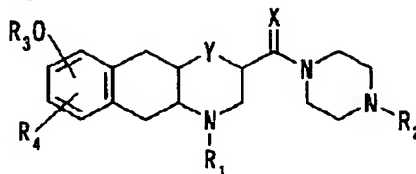
1) J. Med. Chem., 34巻、2624-2633頁、1991年には、弱い鎮痛作用を有するとして、下式で表される化合物が記載されている。

【化20】



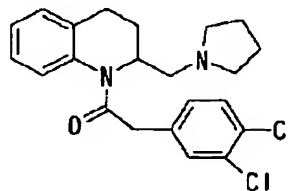
(Aは直接の結合、メチレン、エチレン、イミノ、オキシまたはチオ、R<sub>4</sub>はC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル等、R<sub>5</sub>は水素またはC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sub>6</sub>は水素またはハロゲンである)等のアリアルアミノ等、Xはカルボニル等、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は水素等、R<sub>4</sub>はヒドロキシル等、R<sub>5</sub>は水素等、R<sub>6</sub>は水素等、R<sub>7</sub>は脂肪族基等である。)で表される化合物の合成中間体としての、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラ

的SSTR1アンタゴニスト作用を有するとして、式【化18】



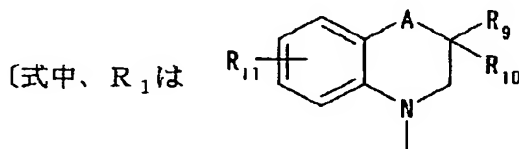
10 [式中、XはOまたはH、H、Yは-CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH- または-S-, R<sub>1</sub>はHまたはC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sub>2</sub>はH、ベンジル等、R<sub>3</sub>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル等、R<sub>4</sub>は水素原子またはハロゲンを示す]で表される化合物が知られている(WO 97/03054)。選択的SSTR4結合作用を有し、緑内障治療作用が期待されるとして、式

【化19】



2) 特開平8-176087号公報には、高血圧処置に有用として記載されている式

【化21】

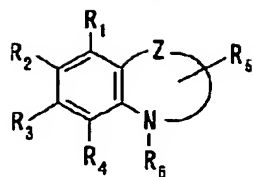


ヒドロキノリンが記載されている。

3) WO 97/12860には、アシル-CoAシンターゼ阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有するとして、式

【化22】

11



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_5$  のいずれか 1 つは、ヒドロキシ、酸性基、アルコキシカルボニルまたは  $-NR$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  はそれぞれ水素原子または低級アルキルを示す〕で表される基で置換されたアルキルまたはアルケニル等、残りの 2 つは、それぞれ独立して水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、 $R_2$  および  $R_3$  のいずれかは、 $-NHCOR$ 、 $R$  は、アルキル等を示す〕で表される基、残りは、水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、 $R_4$  は、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキル、 $Z$  は  $R_5$  で置換された窒素原子、その窒素原子が結合するベンゼン環の炭素原子およびその炭素原子と隣接する炭素原子と一緒に、5 員環または 6 員環を形成する連結基を示す。〕で表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容され得る塩が記載されている。

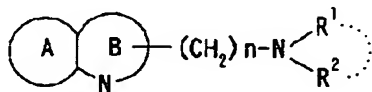
## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来のソマトスタチンおよびその類縁体はいずれもペプチドであって、経口吸収性、体内動態等に問題があり、医薬として満足すべきものではない。従来の公知化合物とは化学構造が異なり、ソマトスタチン受容体サブタイプに対して選択的または非選択的親和性、あるいは優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ医薬品として十分満足できる性質を有する化合物の開発が切望されている。

## 【0006】

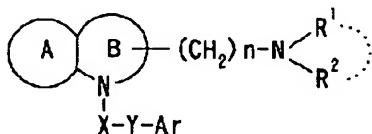
【課題を解決するための手段】本発明者らは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、式

## 【化 23】



〔式中、各記号は下記と同意義を示す〕で表される骨格の B 環の窒素原子が、式  $-X-Y-Ar$ 〔式中、各記号は下記と同意義を示す〕で表される基で置換されていることに化学構造上の特徴を有する、式

## 【化 24】



12

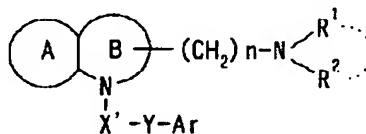
〔式中、 $Ar$  は置換基を有していてもよい芳香族基、 $X$  はメチレン、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  または  $CO$ 、 $Y$  は主鎖の原子数が 2 ないし 5 のスペーサー、 $n$  は 1 ないし 5 の整数、

i)  $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、

ii)  $R^1$  および  $R^2$  は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または

iii)  $R^1$  または  $R^2$  は B 環上の構成原子と結合して  $-(CH_2)_n-$ 、 $-N=$  とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成、A 環は置換基を有していてもよい芳香環、B 環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい 4 ないし 7 員含窒素非芳香環を示す。ただし、A 環が置換基として式  $-NHCOR^{11}$ 〔式中、 $R^{11}$  はアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルチオアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基または式  $-NHR^{12}$ 〔式中、 $R^{12}$  はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を示す〕で表される基を示す〕で示される基を有する場合、 $X$  は  $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  または  $CO$  を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と略記することもある〕の創製に初めて成功し、化合物 (I) がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有すること、さらに化合物 (I) を含む式

## 【化 25】



〔式中、 $X'$  はメチレン、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  または  $CO$  を、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I') と略記することもある〕が予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、毒性も低い等、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

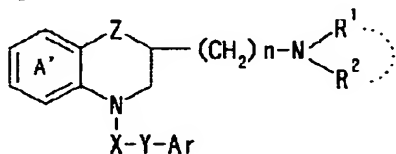
## 【0007】すなわち、本発明は、(1) 化合物

(I)、(2) B 環がアルキルで置換されていてもよい含窒素 4 ないし 7 員非芳香環である第 (1) 項記載の化合物、(3)  $Ar$  が置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基である第 (1) 項記載の化合物、(4)  $X$  が  $CO$  である第 (1) 項記載の化合物、(5)  $Y$  が置換基を有していてもよい  $C_{2-5}$  アルキレンである第 (1) 項記載の化合物、(6)  $Y$  で示される  $C_{2-5}$  アルキレンの置換基がアシルアミノである第 (5) 項記載の化合物、(7)  $n$  が

13

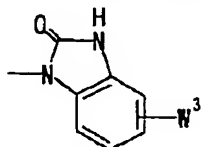
1 または 2 である第 (1) 項記載の化合物、(8)  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルである第 (1) 項記載の化合物、(9)  $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する第 (1) 項記載の化合物、(10) 含窒素複素環がピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンである第 (9) 項記載の化合物、(11) A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である第 (1) 項記載の化合物、(12) 式

【化 2 6】

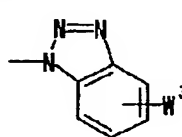


〔式中、A' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環、Z はメチレンまたは置換されていてもよいイミノ、他の各記号は第 (1) 項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩である第 (1) 項記載の化合物、(13) Z がメチレンである第 (12) 項記載の化合物、

【0008】(14) A<sub>r</sub> がハロゲン原子、C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキル-C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>2-6</sub> アルケニル、ハロゲン原子または C<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されていてもよい C<sub>7-10</sub> アラルキル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子または C<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されていてもよい C<sub>6-10</sub> アリールオキシ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル、C<sub>6-10</sub> アリール-カルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、(i) フェニル、2-, 4-または 5-チアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、2-, 3-または 4-ピリジル、1, 2, 4-または 1, 3, 4-オキサジアゾリル、(ii) 2-, 3-または 4-ビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-



または



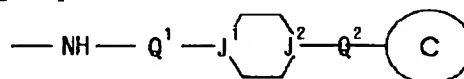
(W<sup>3</sup> は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルを示す) で表わされる基を示す) で表わされる基、

14

1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニル-オキサゾール-2-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニル、または (iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリル; X がメチレン、CO または SO<sub>2</sub>; Y が (イ) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub> アリール、

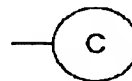
③式

【化 2 7】



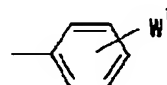
〔式中、J<sup>1</sup> および J<sup>2</sup> はそれぞれ CH、C(OH) または N を、Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> はそれぞれ -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (p および q はそれぞれ 0 ないし 3 の整数を示す) を、式

【化 2 8】



30 は、(i) 式

【化 2 9】



(W<sup>1</sup> はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル、ニトロまたは C<sub>6-10</sub> アリールを示す) で表わされる基、(ii) ピリジル、ピリミジニル、または (iii) 式

【化 3 0】

④C<sub>7-10</sub> アラルキルオキシ-カルボキサミド、

⑤アミノ、

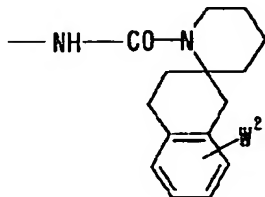
50 ⑥C<sub>7-10</sub> アラルキル-カルボキサミド、または

15

⑦C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボニル-ピペラジニル-カルボキサミド、または

⑧式

【化31】



(W<sup>2</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>。アルキレン、(ロ)C<sub>2-5</sub>。アルケニレン、(ハ) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Y<sup>1\*</sup> - (mは1ないし4の整数を、Y<sup>1\*</sup>はOまたはNR<sup>8\*</sup> (R<sup>8\*</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>。アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールスルホニルを示す)、または(ニ) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - (rは1ないし4の整数を示す) ; nが1または2 ;

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子またはC<sub>6-10</sub>。アリ



である第(1)項記載の化合物、

【0009】(15) Yが(イ) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub>。アリール、

③C<sub>7-10</sub>。アラルキルオキシカルボキサミド、または

④アミノ、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>。アルキレン、

(ロ)C<sub>2-5</sub>。アルケニレン、(ハ) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Y<sup>1\*</sup> -

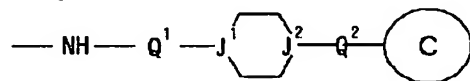
(mは1ないし4の整数を、Y<sup>1\*</sup>はOまたはNR<sup>8\*</sup> (R<sup>8\*</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>。アルキルで置換され

ていてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールスルホニルを示す)、または

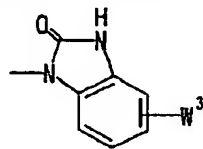
(ニ) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - (rは1ないし4の整数を示す)である第(14)項記載の化合物、(16) X

がCO ; Yが(イ) ①式

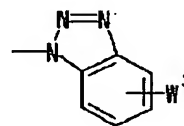
【化34】



【式中、J<sup>1</sup>およびJ<sup>2</sup>はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - また



または



(W<sup>3</sup>は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルを示す)で表わされる基を示す)で表わさ

50

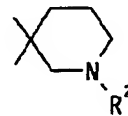
16

ールで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル、

ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって隣接する窒素原子とともにC<sub>6-10</sub>。アリールでそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

iii) R<sup>1</sup>がB環上の構成原子と結合して - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - N (R<sup>2</sup>) - とともに式

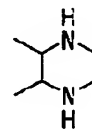
【化32】



【式中、R<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>。アルキルを示す)で表される6員スピロ環を形成 ; A環がC<sub>1-6</sub>。アルコキシ、C<sub>6-10</sub>。アリール-C<sub>7-10</sub>。アラルキルオキシ、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル-カルボキサミドで置換されていてもよいベンゼン環 ; B環がC<sub>1-6</sub>。アルキル、ホルミルまたはC<sub>1-6</sub>。アルキル-カルボニルで置換されていてもよい

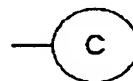
【化33】

または



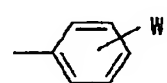
は - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> - (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化35】



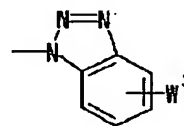
は、(i) 式

【化36】



(W<sup>1</sup>はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル-カルボニル、ニトロまたはC<sub>6-10</sub>。アリールを示す)で表わされる基、(ii) ピリジル、ピリミジニル、または(iii) 式

【化37】



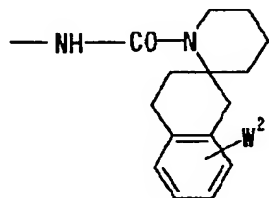
れる基、

②C<sub>7-10</sub>。アラルキルオキシカルボキサミド、

17

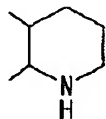
- ③アミノ、  
 ④C<sub>7-10</sub>、アラルキル-カルボキサミド、  
 ⑤C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル-ピペラジニル-カルボキサミド、または  
 ⑥式

【化38】



(W<sup>2</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>、アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、で置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>、アルキレン、(ロ)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1a</sup>-(mは1ないし4の整数を、Y<sup>1a</sup>はOまたはNR<sup>8a</sup>(R<sup>8a</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>、アルキルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>、アリールスルホニルを示す)、または(ハ)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(rは1ないし4の整数を示す); nが1; R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子またはC<sub>1-6</sub>、アルキル、A環がベンゼン環; およびB環が

【化39】



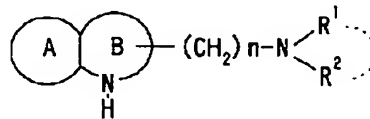
である第(14)項記載の化合物、(17)Arが3-インドリルである第(16)項記載の化合物、

【0010】(18)3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]

18

カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドまたはその塩、1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、または1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩である第(1)項記載の化合物、(19)式

【化40】



【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩と、式

30 L-X-Y-Ar

【式中、Lは脱離基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする第(1)項記載の化合物の製造法、(20)第(1)項記載の化合物を含有してなる医薬組成物、(21)ソマトスタチン受容体結合阻害剤である第(20)項記載の組成物、(22)ソマトスタチン受容体作動剤である第(21)項記載の組成物、(23)ソマトスタチン受容体拮抗剤である第(21)項記載の組成物、(24)第(1)項記載の化合物のプロドラッグ、(25)第(24)項記載のプロドラッグを含有してなる医薬組成物、(26)化合物(I')を含有してなるソマトスタチン受容体結合阻害剤、(27)緑内障、先端巨大症、糖尿病、糖尿病合併症、うつ、または腫瘍の予防・治療薬である第(26)項記載の阻害剤、および(28)鎮痛剤である第(26)項記載の阻害剤等に関する。

【0011】本明細書中、「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラル

キルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a)  $C_{1-9}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、

b)  $C_{2-9}$ アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)、

c)  $C_{2-9}$ アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)、

d)  $C_{3-9}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 $C_{3-9}$ シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい、

e)  $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル、

f)  $C_{7-19}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

【0012】本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-9}$ シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1な

いし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-9}$ アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-9}$ アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタ

ンアミドなどが挙げられる。

【0013】前記式中、Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば単環式芳香族基、環集合芳香族基、縮合芳香族基などが挙げられる。該「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～3個）を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが挙げられる。該「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニルなどが挙げられる。該「環集合芳香族基」としては、2個以上（好ましくは2または3個）の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基などが挙げられる。該「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。前記「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。前記「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト

[2, 3-b] チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、フタルイミド

などの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。これらの芳香環が単結合で直結した芳香環集合体としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環および5ないし10員（好ましくは5または6員）芳香族複素環から選ばれる2または3個（好ましくは2個）で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体である。具体例としては、2-, 3-または4-ビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラン)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニル-イソチアゾール-4-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-チエニル)フェニル、3-(3-ピリジル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-(2-ナフチル)フェニル、4-(2-ベンゾフラン)フェニル、4, 4'-テルフェニルなどが挙げられる。

【0014】該「縮合芳香族基」としては、例えば、縮合多環式（好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式）芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮



合多環式芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環などが挙げられる。前記「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル、2-ナフチル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-ベンゾフラニル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリルなどが挙げられる。上記したなかでも、Arで示される芳香族基としては、例えば、(1) フェニル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、1, 2, 4-または1, 3, 4-オキサジアゾリルなどの単環式芳香族基、(2) 2-, 3-または4-ピフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニルなどの環集合芳香族基、(3) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

【0015】該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル (例、フェノキシメチルなど)、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル (例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{7-10}$ アラルキルオキシ (例、フェニルベンジルオキシなど)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロ

ピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられ、なかでもハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、アシル、アシルオキシなどが好ましい。該「芳香族基」は、例えば、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0016】前記「置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル」の「 $C_{7-10}$ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「 $C_{6-10}$ アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。これら「置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサ

ミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0017】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレンイミン-1-イルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、置換基を有していてもよい $C_{7-11}$ アラルキル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルなどが1ないし3個挙げられる。「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「 $C_{6-14}$ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有していてもよい $C_{7-11}$ アラルキル」の「 $C_{7-11}$ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-、3-または4-ピリジル、1-、2-または3-インドリル、2-または3-チエニルなどが挙げられる。好ましくは、2-、3-または4-ピリジルなどである。「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。これらの「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」、「置換基を有していてもよい $C_{7-11}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル」がそれぞれ有していても

よい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0018】前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^3$ 、 $-CO-OR^3$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-CS-NHR^3$ 、 $-SO_2-R^3$  または  $-SO-R^3$  [式中、 $R^3$ は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、例えば、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロ



水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示すか、あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。 $R^3$ および $R^3'$ の置換基としての「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」は、前記したArで示される芳香族基の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0020】前記「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0021】該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-または4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダ

ジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、2-イソインドリニルなどの芳香族複素環基、例えば1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどの非芳香族複素環基などである。このうち、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等がさらに好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどが挙げられる。 $R^4$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。 $R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に形成する「含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられ、例えば、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどが挙げられる。

【0022】前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」の好ましい例としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラールキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルなどであり、なかでもハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、エトキシカルボニルなど)、置

換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールスルホニルなどが好ましい。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルボニル」の「C<sub>6-10</sub>。アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールオキシカルボニル」の「C<sub>6-10</sub>。アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>7-10</sub>。アラキルオキシカルボニル」の「C<sub>7-10</sub>。アラキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル」の「5~6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルバモイル」の「C<sub>6-10</sub>。アリールーカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル」の「5~6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールスルホニル」の「C<sub>6-10</sub>。アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが挙げられる。

【0023】これら「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>7-10</sub>。アラキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>。アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>。アルキルアミノ、ジ-C<sub>1-6</sub>。アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルーカルボニル、C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボニル、モノ-C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルバモイル、ハロ

ゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルーカルボキサミド、C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボキサミド、C<sub>1-6</sub>。アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボニルオキシ、モノ-C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルバモイルオキシおよびジ-C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルバモイルオキシから選ばれる置換基1ないし5個、好ましくは1ないし3個が挙げられ、なかでも、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルコキシなどが好ましい。

【0024】前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6*}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6*}$ または $-NR^5-CONR^{6*}R^{6*}$ 〔式中、R<sup>5</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>。アルキル、R<sup>6</sup>は前記R<sup>3</sup>と同意義、R<sup>6\*</sup>は前記R<sup>3\*</sup>と同意義、R<sup>6\*</sup>はR<sup>4</sup>と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。R<sup>5</sup>およびR<sup>6\*</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>。アルキル」は、R<sup>4</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>。アルキル」と同様のものが挙げられる。前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」として、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>。アルキルーカルボキサミド、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C<sub>1-6</sub>。アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。

【0025】前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ または $-O-CONHR^7$ 〔式中、R<sup>7</sup>は前記R<sup>3</sup>と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」として、好ましくは、C<sub>1-6</sub>。アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>。アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、C<sub>1-6</sub>。アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカル

ボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。前記、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボキサミド」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニルオキシ」、および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルバモイルオキシ」の「置換基」およびその「好ましい例」としては、前記Arで示される芳香族基の置換基として説明した「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル」と同様のものが挙げられる。上記した中でも、Arで示される芳香族基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチルなど)、 $C_{6-10}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-5}$ アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン原子(例、塩素など)または $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい $C_{7-10}$ アラルキル(例、ベンジルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシなど)、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例、塩素など)または $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ(例、フェノキシ)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例、アセチルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C \equiv C$ -、 $-CH_2-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ などが挙げられる。

【0027】これら「置換基を有していてもよい $C_{1-5}$ アルキレン」、「置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルケニレン」、「置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルキニレン」の「置換基」および $R^6$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-5}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミ

ル(例、エトキシカルボニルなど)、 $C_{6-10}$ アリールカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル(例、イソプロピルなど)で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などが好ましい。

【0026】Yで示される「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」とは、XとArとの間に、主鎖の原子が直鎖状に2ないし5個連なっている間隔を意味する。本明細書中、「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無にかかわらず、XとArとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。該「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」は、例えば、置換基を有していてもよい $C_{1-5}$ アルキレン、置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルケニレン、置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ および式 $-NR^6-$ 〔式中、 $R^6$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す〕で表される基から選ばれる、主鎖の原子数が2ないし5である2価基が挙げられる。これらの「2価基」は、1ないし3個結合してYを形成してもよく、該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一または異なっているもよい。「置換基を有していてもよい $C_{1-5}$ アルキレン」の「 $C_{1-5}$ アルキレン」としては、例えば、 $CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ などが挙げられる。「置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルケニレン」の「 $C_{2-5}$ アルケニレン」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ などが挙げられる。「置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルキニレン」の「 $C_{2-5}$ アルキニレン」としては、例えば、

【化41】

$-CH_2-C \equiv C-CH_2-CH_2-$   
ノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル、5~6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-

カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイル

(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイル、5~6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリールスルホニル、ホルミルアミノ、アシルアミノ、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいニコチノイルオキシなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0028】前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール」の「C<sub>6-10</sub>-アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、2-, 3-または4-ピリジル、1-, 2-または3-インドリル、2-または3-チエニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニル」の「C<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリールオキシ-カルボニル」の「C<sub>6-10</sub>-アリールオキシ-カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>7-10</sub>-アラキルオキシ-カルボニル」の「C<sub>7-10</sub>-アラキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイル」の「C<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリールスルホニル」の

「C<sub>6-10</sub>-アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフトレンスルホニル、2-ナフトレンスルホニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニルオキシ」の「C<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイルオキシ」の「C<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0029】これら「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>7-10</sub>-アラキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>-アリール-カルバモイルオキシ」および「置換基を有していてもよいニコチノイルオキシ」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-3</sub>-アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボキサミド、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニルアミノ (例、メチルス



ルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)およびジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)から選ばれる置換基1ないし5個が挙げられる。R<sup>8</sup>で示される「アシル」は、前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」と同様のものが挙げられる。

【0030】Yで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン」、「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン」、「置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニレン」の「置換基」およびR<sup>8</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」と同様のものが挙げられる。その具体例としては、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボキサミド、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、C<sub>7-15</sub>アラルキルカルボキサミド(例、フェニルエチルカルボキサミドなど)、置換されていてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキルオキシカルボキサミド(例、ベンジルオキシカルボキサミド、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシなど)で置換されていてもよいスピロ[ナフタレン-2,2'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド、式-NR<sup>9</sup>-CO-Y<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sup>10</sup>

(式中、R<sup>9</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルを、Y<sup>2</sup>は結合手、OまたはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいイミノ、jは0~5の整数を、R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよい5ないし7員飽和窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除いた基を表す)で表わされる基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボキサミド」および「置換されていてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキルオキシカルボキサミド」の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール」と同様のものが挙げられる。該「5ないし7員飽和窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除い

た基」としては、例えば、ピペリジノ、ピペラジノ-1-イル、ピロリジノ-1-イル、ピペリジノ-4-イル、ヘキサメチレンイミン-1-イルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除いた基」の「置換基」としては、例えば、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール、置換基を有していてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルなどが1ないし3個挙げられる。「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール」の「C<sub>6-10</sub>アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有していてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキル」の「C<sub>7-15</sub>アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-, 3-または4-ピリジル、1-, 2-または3-インドリル、2-または3-チエニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-1-イルなどが挙げられる。好ましくは、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-1-イルなどである。「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル」の「C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。

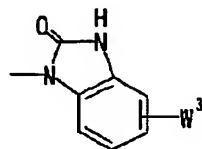
【0031】これらの「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール」、「置換基を有していてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、



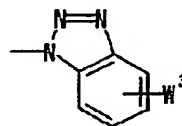
ヒドロキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ

(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボキサミド、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0032】Yで示される「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」の具体例としては、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルケニレン、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルキニレン、式  $-\text{CH}_2-\text{Y}^1-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}^1-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{Y}^1-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^1-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{Y}^1-\text{CH}_2-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_3-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_4-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Y}^1-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}^1-$



または



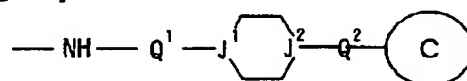
(W<sup>3</sup>は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、

CH<sub>2</sub>-,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{Y}^1-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{Y}^1-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_2-$  [式中、Y<sup>1</sup>はO、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>(R<sup>8</sup>は前記と同意義を示す)を示す]で表される2価基などが挙げられる。Y<sup>1</sup>は同一式中に2個ある場合、同一または異なってもよい。前記「置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン」の「C<sub>2-5</sub>アルキレン」としては、例えば、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

【0033】Yとしては、(1) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub>アリール(例、フェニル)、

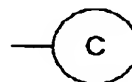
③式

【化42】



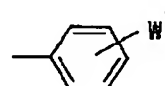
[式中、J<sup>1</sup>およびJ<sup>2</sup>はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ $-(\text{CH}_2)_p-$ または $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$ (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化43】



は、(i)式

【化44】



(W<sup>1</sup>はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ニトロまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す)で表わされる基、(ii)置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピリミジニルなど)、または(iii)式

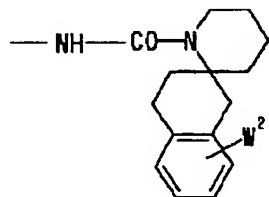
【化45】

④置換されていてもよいC<sub>7-10</sub>アラルキル-オキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、

- ⑤アミノ、  
 ⑥ $C_{1-10}$ アラルキルカルボキサミド、または  
 ⑦ $C_{1-10}$ アルコキシカルボニルピペラジニルカルボキサミド、または

⑧式

【化 4 6】

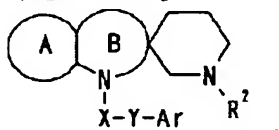


( $W^2$  はハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシを示す) で表わされる基を示す) で表わされる基、で置換されていてもよい $C_{2-5}$ アルキレン、(2)  $C_{2-5}$ アルケニレン (特に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ など)、(3)  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}^1-$  ( $m$  は 1 ないし 4 の整数を、 $\text{Y}^1$  は前記と同意義を示す)、または (4)  $-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_r-$  ( $r$  は 1 ないし 4 の整数を、 $\text{Y}^1$  は前記と同意義を示す) などが好ましい。

【0034】上記のなかでも、 $p$  および  $q$  としては 0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$  としては、特に、 $-\text{CO}-$  が好ましい。 $W^1$  としては、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素など)、 $C_{1-10}$ アルコキシ (例、メトキシ) などから選ばれる 1 または 2 個が好ましい。置換されていてもよい 5 または 6 員の含窒素複素環基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル

(例、メチル、トリフルオロメチルなど) またはニトロで置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルなどが好ましい。 $W^2$  としては、1 または 2 個の $C_{1-10}$ アルコキシ (例、メトキシ) などが好ましい。 $m$  および  $r$  としては、1 または 2 が好ましい。 $\text{Y}^1$  としては、 $\text{O}$  または  $\text{NR}^8$  が好ましい。また、 $\text{Y}^1$  としては、 $\text{Y}^{1*}$  ( $\text{Y}^{1*}$  は  $\text{O}$  または  $\text{NR}^{8*}$  ( $\text{R}^{8*}$  は、水素原子または $C_{1-10}$ アルキル (例、メチルなど) で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニルなど) を示す) がさらに好ましい。 $\text{Y}^1$  としては、特に  $\text{O}$  または  $\text{NH}$  が好適である。

【0035】 $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」として



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される骨格などが挙げられる。「置換基を有していてもよいスピロ環」の「置換基」としては、オキソ、 $C_{1-10}$ アルキル

(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ

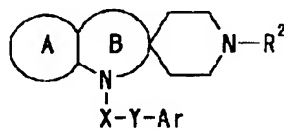
は、例えば、 $C_{1-10}$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど) などが挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピルである。 $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「置換基」としては、前記  $\text{R}^8$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」

の「置換基」が 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個

- 10 挙げられる。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっている。なかでも、フェニルなどの $C_{6-10}$ アリールが好ましい。 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環が挙げられる。例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンジイミン、ヘプタメチレンジイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1, 4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン (例、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジンなど) などが挙げられる。このうちモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミン」が有していてもよい置換基と同様のものが 1 ないし 3 個挙げられる。なかでも、フェニルなどの $C_{6-10}$ アリールが好ましい。

- 30 【0036】 $\text{R}^1$  または  $\text{R}^2$  が B 環上の構成原子と結合して $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}=\text{O}$  とともに形成する「置換基を有していてもよいスピロ環」の「スピロ環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ないし 7 員のスピロ環が挙げられる。好ましくは 6 員のスピロ環であり、例えば、 $\text{R}^1$  が B 環上の構成原子と結合して形成する場合、式

40 【化 4 7】



ル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど) などが 1 ないし 3 個挙げられる。

- 50 【0037】A 環で示される「置換基を有していてもよ

い芳香環」の「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。該「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。このうちベンゼン、ナフタレンが好ましい。さらに好ましくはベンゼンである。該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フトラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、

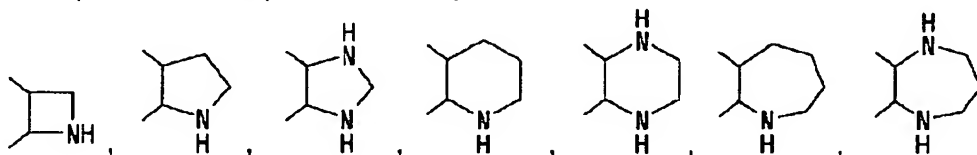
10

20

イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。このうち、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジンなどが好ましい。上記した中でも、A環としては、ベンゼン環が好ましい。A環で示される「置換基を有していてもよい芳香環」の「置換基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものが同様の個数挙げられる。なかでも、C<sub>1-10</sub>アルコキシ（例、メトキシなど）、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-10</sub>アラルキルオキシ（例、ピフェニルメチルオキシなど）、ハロゲン（例、塩素など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル-カルボキサミド（例、アセタミドなど）などが好ましい。

【0038】B環で示される「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「4ないし7員含窒素非芳香環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ないし7員非芳香環が挙げられる。具体例としては、式

【化48】



などで表される4ないし7員非芳香環が挙げられる。このうち好ましくは6または7員非芳香環である。「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「アルキル」としては、好ましくはC<sub>1-10</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）が1ないし3個挙げられ、特に、メチル、エチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキルが好ましい。「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「アシル」としては、前記したArで示される芳香族基の置換基としての「アシル」と同様のものが用いられる。例えば、前記したホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチルなど）、C<sub>1-10</sub>アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>ア

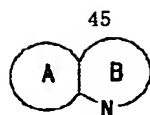
40

50

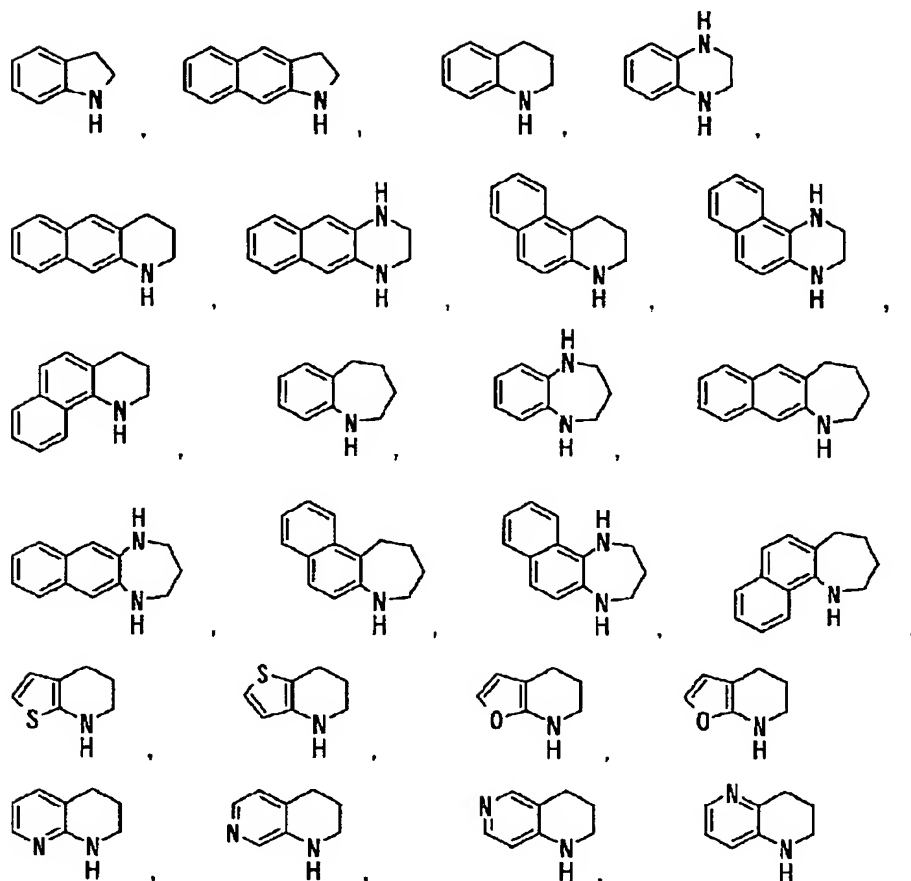
リールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>1-10</sub>アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル、モノ-C<sub>1-10</sub>アルキル-カルバモイル、ジ-C<sub>1-10</sub>アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルなどが用いられ、なかでもハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ-カルボニル（例、エトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルなどが好ましく、特にホルミル、C<sub>1-10</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチルなど）などが好適である。

【0039】式

【化49】



46  
で表される縮合環の具体例としては、  
【化50】

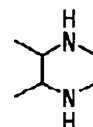


などが挙げられる。なかでも、

【化51】



または



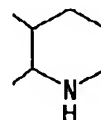
などが好ましい。

【0040】A<sub>r</sub>は好ましくは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基である。Xは好ましくはメチレン、COまたはSO<sub>2</sub>であり、なかでもメチレンまたはCOが好ましく、特にCOが好適である。Yは好ましくは置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>-アルキレンである。nは好ましくは1または2である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は好ましくは、

(i) それぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、または (ii) 一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成である。A環は好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環、さらに好ましくはC<sub>1-6</sub>-アルコキシ (例、メトキシなど)、C<sub>6-10</sub>-アリール-C<sub>7-10</sub>-アラル

キルオキシ (例、ビフェニルメチルオキシなど)、ハロゲン (例、塩素など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボキサミド (例、アセタミドなど) などで置換されていてもよいベンゼン環である。B環は好ましくは

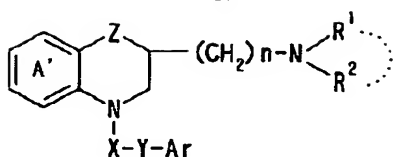
【化52】



である。

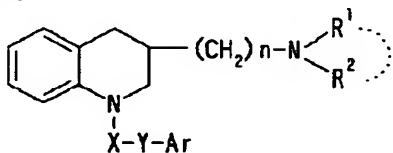
【0041】化合物 (I) としては、(1) 式  
【化53】

47



〔式中、A'は置換基を有していてもよいベンゼン環、Zはメチレンまたは置換されていてもよいイミノ、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (I-I)、(2) 式

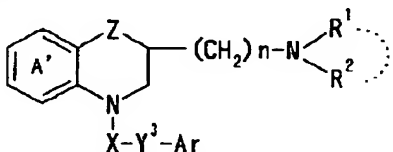
【化54】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (I-II)、

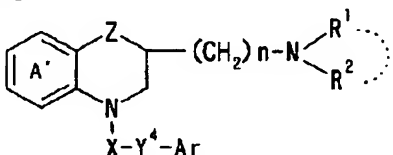
【0042】(3) 式

【化55】



〔式中、Y3はC1-5アルキレンまたはC2-5アルケニレンを、他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (I-III)、(4) 式

【化56】



〔式中、Y4はアシルアミノで置換されたC1-5アルキレンまたはC2-5アルケニレンを、他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (I-IV) などが好ましく用いられる。

【0043】A'環で示されるベンゼン環の置換基としては、前記したA環で示される芳香環の置換基と同様のものが用いられる。なかでも、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C1-5アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル、ハロゲン化されていてもよいC3-5シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル

48

チオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C1-5アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C1-5アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル-カルボニル、C1-5アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C1-5アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C1-5アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル-カルボキサミド (例、アセタミドなど)、C1-5アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキサミドなど)、C1-5アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C1-5アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C1-5アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C1-5アルキル-カルバモイルオキシ

(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C1-5アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど) などが1ないし5個挙げられ、なかでも、C1-5アルコキシ (例、メトキシなど)、C6-10アリール-C7-15アラールキルオキシ (例、ピフェニルメチルオキシなど)、ハロゲン原子 (例、塩素など)、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル-カルボキサミド (例、アセタミドなど) などが好ましい。

【0044】Zで示される「置換されていてもよいイミノ」の置換基としては、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル、ハロゲン化されていてもよいC3-5シクロアルキル、置換基を有していてもよいC7-15アラールキル、置換基を有していてもよいC6-14アリール、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル-カルボニル、C1-5アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC7-15アラールキルオキシ-カルボニル、モノ-C1-5アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C1-5アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメ

チルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニル、置換基を有していてもよい 5~6 員複素環カルボニルなどが挙げられる。なかでも、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなど) などが好ましい。他の記号の好ましい基は、前記と同様であるが、なかでも、Ar が 1-, 2-, または 3-インドリルあるいは環集芳香族基、X が CO、Y が無置換またはアシルアミノで置換されたエチレン、 $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキル、または  $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジンを形成する場合が好ましい。Y<sup>3</sup> および Y<sup>4</sup> で示される  $C_{1-6}$  アルキレンおよび  $C_{2-6}$  アルケニレンとしては、前記した Y で示されるスペーサーとしての  $C_{1-6}$  アルキレンおよび  $C_{2-6}$  アルケニレンと同様のものが用いられる。Y<sup>4</sup> で示される  $C_{1-6}$  アルキレンまたは  $C_{2-6}$  アルケニレンが有していてもよいアシルアミノとしては、前記した Y で示されるスペーサーとしての  $C_{1-6}$  アルキレンおよび  $C_{2-6}$  アルケニレンの置換基として説明したものと同様のものが用いられる。

【0045】また、化合物 (I) の好ましい例としては、次のものが挙げられる。

(1) 化合物 (I-V)

Ar が、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキレンジオキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール- $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{7-10}$  アラルキル (好ましくはベンジル)、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を

1 ないし 3 個それぞれ有していてもよい (i) フェニル、(ii) 3-ピリジル、(iii) 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(iv) 3-キノリニル、(v) 3-インドリル、(vi) 4-ビフェニリル、(vii) 4-(2-ナフチル) フェニル、(viii) 4, 4'-テルフェニル、(ix) 4-(3-ピリジル) フェニル、

(x) 4-(2-チエニル) フェニル、(xi) 3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xii) 3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xiii) 3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xiv) 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xv) 3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xvi) 4-フェニルチアゾール-2-イル、(xvii) 3-(2-ベンゾフラニル) チアゾール-2-イルまたは (xviii) 5-フェニルオキサゾール-2-イル;

X がメチレンまたは CO;

Y が (i) シアノ、アシルアミノおよびフェニルから選ばれる置換基 1 または 2 個を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキレン、(ii)  $C_{2-6}$  アルケニレン、(iii)  $-CH_2-O-$  または (iv) 式  $-(CH_2)_2-NR^{8'}$  [式中、 $R^{8'}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルフェニルスルホニルを示す] で表される 2 価基;

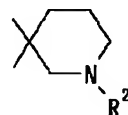
n が 1 または 2;

i)  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ水素原子または  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニルなど) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

ii)  $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって隣接する窒素原子とともに  $C_{6-10}$  アリール (例、フェニルなど) でそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

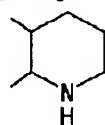
iii)  $R^1$  が B 環上の構成原子と結合して式

【化 57】

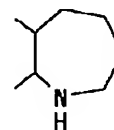


【式中、 $R^2$  が水素原子である】で表される 6 員スピロ環を形成; A 環が  $C_{1-6}$  アルコキシまたはフェニルベンジルオキシで置換されていてもよいベンゼン環; および B 環が

【化 58】



または



である化合物。

【0046】(2) 化合物 (I-VI)

Ar がハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素など)、 $C_{1-6}$  アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル

(例、メチルなど)、 $C_{6-10}$  アリールオキシ- $C_{1-6}$  アルキル (例、フェノキシメチルなど)、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール- $C_{2-6}$  アルケニル (例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン原子 (例、塩素など) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい  $C_{7-10}$  アラルキル (例、ベンジルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシなど)、ヒドロキシ、ハロゲン原子 (例、塩素など) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ (例、フェノキシ)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル (例、アセチルなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニルなど)、 $C_{6-10}$  アリール-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル (例、イソプロピルなど) で置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニル (例、

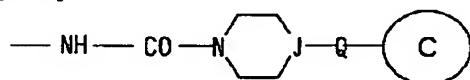
51

フェニルスルホニルなど) などから選ばれる基で置換されていてもよい、(i) フェニル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジルなどの単環式芳香族基、

(ii) 2-, 3-または4-ビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニルなどの環集合芳香族基、または(iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリルなどの縮合芳香族基; Xがメチレン、COまたはSO<sub>2</sub>; Yが(イ) ①シアノ、②C<sub>6-10</sub>アリール(例、フェニル)、

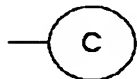
③式

【化59】



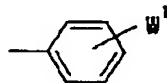
【式中、JはCH、C(OH)またはNを、Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (pおよびqは0ないし3の整数を示す)を、式

【化60】



は、(i)式

【化61】

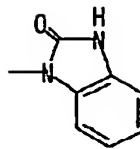


(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルまたはニトロを示す)で表わされる基、(ii) 置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピペリジルなど)、または

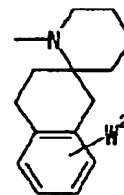
(iii)式

【化62】

52



または



(W²はC<sub>1-6</sub>アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、または

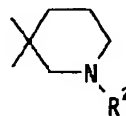
④置換されていてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキルオキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、で置換されていてもよいC<sub>2-5</sub>アルキレン、(ロ) C<sub>2-5</sub>アルケニレン(特に、-CH=CH-など)、(ハ) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y¹-(mは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)、または(ニ) -Y¹-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(rは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)で表わされる2価基; nが1または2;

i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC<sub>6-10</sub>アリール(例、フェニルなど)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、

ii) R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにC<sub>6-10</sub>アリール(例、フェニルなど)でそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

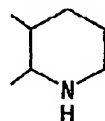
iii) R¹がB環上の構成原子と結合して式

【化63】

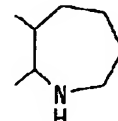


【式中、R²が水素原子である】で表される6員スピロ環を形成; A環がC<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシなど)、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>7-15</sub>アラルキルオキシ(例、フェニルベンジルオキシなど)などで置換されていてもよいベンゼン環; B環がC<sub>1-6</sub>アルキルまたはホルミルで置換されていてもよい

【化64】



または

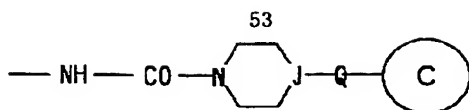


である化合物。上記化合物(I-VI)は、優れたSSTR4作動作用を有し、とりわけSSTR4作動薬として有用である。

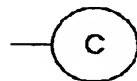
【0047】(3)化合物(I-VII)

上記化合物(I-VI)のうち、Yが(イ) ①式

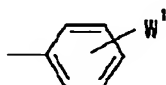
【化65】



〔式中、JはCH、C(OH)またはNを、Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (pおよびqは0ないし3の整数を示す)を、式【化66】



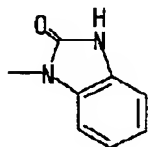
は、(i)式  
【化67】



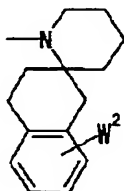
(W'はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルまたはニトロを示す)で表わされる基、(ii)置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピペリジルなど)、または

(iii)式

【化68】



または

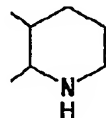


(W'はC<sub>1-6</sub>アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、または

②置換されていてもよいC<sub>7-15</sub>アラルキルオキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、で置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキレン、

(ロ)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1</sup>-(mは1ないし4の整数を、Y<sup>1</sup>は前記と同意義を示す)、または(ハ)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(rは1ないし4の整数を、Y<sup>1</sup>は前記と同意義を示す)である化合物。なかでも、Arが1-, 2-, 3-インドリル; XがCO; nが1; R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル、A環がベンゼン環; およびB環が

【化69】



である化合物。上記化合物(I-VII)は、優れたSSTR2親和性を有し、とりわけSSTR2作動薬/拮抗薬として有用である。

【0048】(4)化合物(I-VIII)

54

(i) 3-[ (N, N-ジメチルアミノ)メチル]-1-[3-[3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(ii) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-[ (N, N-ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(iii) 1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(iv) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(v) 4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンまたはその塩(特に、シウ酸塩)、

(vi) 4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンまたはその塩、

(vii) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(viii) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(ix) 1-[2-(R)-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(x) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メトキシ)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

(xi) 1-[2-(R)-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]カルボニル]アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

これらの化合物のうち、化合物(i)~(vi)は、優れたSSTR4作動作用を有し、とりわけとSSTR4作



動薬として有用である。化合物 (vii) ~ (xi) は、優れた SSTR 2 親和性を有し、とりわけ SSTR 2 作動薬/拮抗薬として有用である。

【0049】 (5) 化合物 (I-IX)

(xii) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xiii) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xiv) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xv) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xvi) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xvii) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xviii) 3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xix) 6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xx) 6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xxi) 1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジノカルボキサミドまたはその塩。

(xxii) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xxiii) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

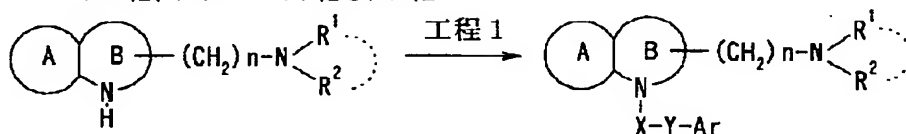
これらの化合物のうち、化合物 (xii) ~ (xxi) は、優れた SSTR 2 親和性を有し、とりわけ SSTR 2 作動薬/拮抗薬として有用である。化合物 (xxii) および (xxiii) は、優れた SSTR 4 作動作用を有し、とりわけ SSTR 4 作動薬として有用である。

【0050】化合物 (I) および化合物 (I') の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I) または化合物 (I') 内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物 (I) または化合物 (I') 内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が挙げられる。

【0051】化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物 (I) のアミ

57

ノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化



(II)

## 【0053】工程1

化合物(II)をアシル化反応またはアルキル化反応に付し、化合物(I)を得る。

## (1) アシル化反応

XがSO、SO<sub>2</sub>またはCOの場合、化合物(II)をアシル化反応に付し、化合物(I)を得る。「アシル化反応」は自体公知の方法、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、(i) 化合物(II)と式 L<sup>1</sup>-X-Y-Ar [式中、L<sup>1</sup>は脱離基、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させる(以下、工程Aと略記)、または(ii) 化合物(II)および式 HO-X-Y-Ar [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を脱水縮合剤存在下反応させる方法(以下、工程Bと略記)が挙げられる。L<sup>1</sup>で示される「脱離基」としては、例えば、(1) ハロゲン原子(例、クロロ、プロモ、ヨードなど)、(2) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、パレリルオキシ、ピバロイルオキシなど)、(3) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ

(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニル

58

合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0052】化合物(I)の製造法について以下に述べる。化合物(I)は、自体公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法などにより製造できる。また、化合物(I')は、化合物(I)の製法に準じて製造される。以下のスキーム中に記載されている化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。「室温」は通常0ないし30℃を示す。スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。

[スキーム1]

【化70】

(I)

オキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど)、(4) ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ(例、フェノキシ、ペンタクロロフェニルオキシ、ペンタフルオロフェニルオキシ、p-ニトロフェニルオキシなど)、(5) (ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシ、(6) スクシンイミドオキシなどが挙げられる。このうち好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシなどである。

## 【0054】(i) 工程A

化合物(II)および1当量~1.5当量の式 L<sup>1</sup>-X-Y-Ar [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物を溶媒存在下反応させる。反応温度は約-20℃~100℃、好ましくは室温~80℃である。反応時間は約0.5時間~1週間である。該溶媒としては、反応に不活性な溶媒(以下、不活性溶媒と略記)であればいずれでもよく、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、エステル系溶媒、水などを単独あるいはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でもテトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、ピリジン、酢

酸エチル、水などが好ましい。本反応においては、必要に応じて塩基を用いる。塩基の使用量は、化合物 (II) に対して約 1～5 当量である。該「塩基」としては、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。中でも、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどが好ましい。

【0055】式  $L^1-X-Y-Ar$  [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物は、自体公知の方法に準じて、式  $HO-X-Y-Ar$  [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物より得られる。 $L^1$  は好ましくはハロゲンである。式  $HO-X-Y-Ar$

[各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物は容易に入手可能であり、また、自体公知の方法により容易に製造できる。例えば、(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) 酢酸、3-(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピオン酸、4-(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) 酪酸またはこれらの類縁体は、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、21 巻、1193-1195 頁、1984 年記載の方法に準じて、また、3-(4-アリール-オキサゾール-5-イル) プロピオン酸またはその類縁体は特開昭 59-190979 号公報記載の方法に準じて製造できる。

【0056】(ii) 工程 B

化合物 (II)、約 1 当量～5 当量の式  $HO-X-Y-$

$Ar$  [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩および約 1 当量～2 当量の脱水縮合剤を不活性溶媒中、室温下、約 10 時間～24 時間反応させる。該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。中でも WSC が好ましい。不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒 (好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒 (好ましくは DMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒 (好ましくは THF) などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。本反応において、必要に応じ、約 1 当量～1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) および (または) 約 1 当量～5 当量の塩基 (例、トリエチルアミンなど) を添加してもよい。

【0057】(2) アルキル化反応

$X$  がメチレンまたは  $S$  の場合、化合物 (II) をアルキル化反応に付し、化合物 (I) を得る。「アルキル化反応」は自体公知の方法、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、化合物 (II) と式  $L^2-X-Y-Ar$  [式中、 $L^2$  は脱離基、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させる方法が挙げられる。 $L^2$  で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子 (例、クロロ、ブromo、ヨードなど)、ハロゲン化されていてよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ (例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。該

「置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてよい  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシなどが 1 ないし 3 個挙げられる。「置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0058】化合 (II) と約 1～5 当量 (好ましくは 1～2 当量) の式  $L^2-X-Y-Ar$  [式中、 $L^2$  は脱離基、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを塩基共存下、不活性溶媒中、反応させる。塩基の使用量は、通常化合物 (II) に対して約 1～5 当量である。「塩基」としては、前記の「強塩基」、「無機塩基」および「有機塩基」などが挙げられる。好ましい塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。反応温度は約 2

0℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.5時間～1日である。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを単独あるいはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることににより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0059】例えば、スキーム1の方法で得られた化合物(I)においてXがCOである化合物(Ia)を還元反応に付し、Xがメチレンである化合物(Ib)を得てもよい。還元反応は、自体公知の方法、例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、化合物(Ia)および約1当量～20当量(好ましくは約1当量～6当量)の金属水素化物を不活性溶媒中反応させる方法が挙げられる。「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドライド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ボラン-THF錯塩などが挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒が挙げられる。反応温度は用いる金属水素化物により異なるが、通常、約-70℃～100℃である。水素化アルミニウムリチウムを用いる場合は室温～80℃である。ボラン錯体を用いる場合は室温～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.1時間～48時間である。

【0060】また、化合物(I)の分子内の芳香環上にハロゲン原子(例、プロモ、ヨードなど)がある場合、アリールカップリング反応に付すことにより、該ハロゲン原子を置換基を有していてもよい芳香族基に変換することができる。該「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、置換基とし

てニトロ、ハロゲン原子、シアノ、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなどである。アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタケミカスカンジナビア(Acta. Chemica Scandinavica), 221-230頁、1993年等に記載の方法に準じて行うことができる。

【0061】具体的には、分子内の芳香環上にハロゲン原子を有する化合物(I)〔化合物(Ic)と略記〕、置換基を有していてもよい芳香族金属化合物および塩基を、遷移金属触媒存在下、不活性溶媒中、反応させる。

「置換基を有していてもよい芳香族金属化合物」の「芳香族金属化合物」としては、例えば、アリールボロン酸誘導体、アリールジ-C<sub>1-6</sub>アルキルボラン、アリール亜鉛誘導体、芳香族複素環ボロン酸誘導体、芳香族複素環ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルボラン、芳香族複素環亜鉛誘導体などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい芳香族金属化合物」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メ

チルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)およびジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)から選ばれる置換基 1 ないし 5 個が挙げられる。

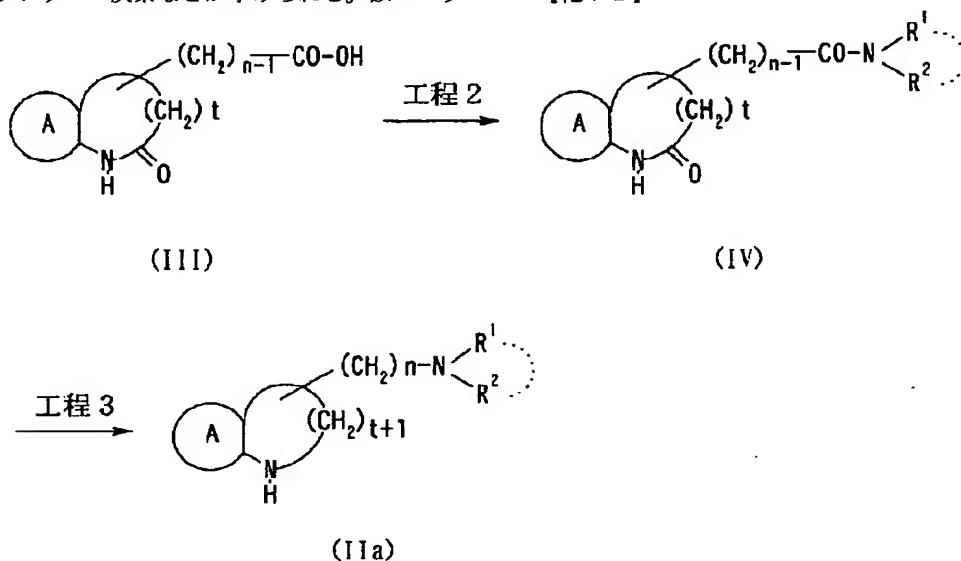
【0062】該「置換基を有していてもよい芳香族金属化合物」の使用量は、化合物(Ic)に対して約1当量～2当量である。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。該「塩基」の使用量は化合物(Ic)に対して約1当量～10当量である。「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッ

ケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。該「遷移金属触媒」の使用量は化合物(Ic)に対して約0.01当量～1当量、好ましくは約0.01当量～0.5当量である。反応温度は室温～150℃、好ましくは約80℃～150℃である。反応時間は約1時間～48時間である。不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などを単独またはこれら二種以上を混合して用いられる。好ましくは水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上を混合して用いられる。化合物(II)は自体公知の方法またはそれに準じた方法により容易に製造できる。例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは特開平8-176087に記載された公知化合物である。

【0063】A環とB環からなる縮合環が、例えば、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンである化合物(IIa)は、以下のスキーム2記載の方法に準じて得られる。

[スキーム2]

[化71]



[上記式中、tは1ないし3の整数を示す。]

【0064】工程2

化合物(III)を自体公知のアミド化反応に付し、化合物(IV)を得る。化合物(III)は容易に入手可能であり、自体公知の方法に準じて容易に製造することもできる。例えば、化合物(III)が、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-酢酸、2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸およびこの類縁体は、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサィティー(J. Am. Chem. Soc.)、77巻、5932-5933頁、19

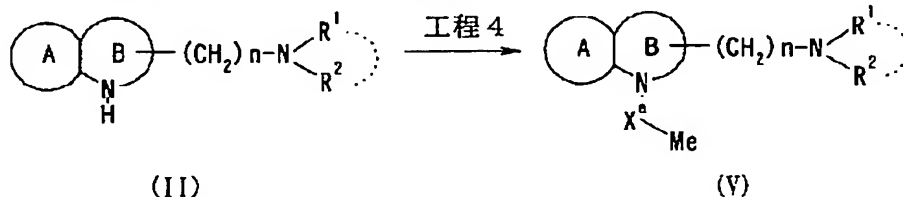
95年記載の方法に準じて製造、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸およびこの類縁体は特開平7-126267号公報に記載の方法に準じて製造できる。アミド化反応は、ペプチド化学などで一般的に用いられるアミド化反応を用いればよく、具体的には前記工程1記載のアシル化反応と同様に行えばよい。

【0065】工程3

化合物(IV)を還元反応に付し、化合物(IIa)を得る。還元反応は、前記化合物(Ia)から化合物(Ib)を得る反応と同様に行えばよい。具体的には、化合

65

物(IV)を約1当量～20当量(好ましくは1当量～6当量)の金属水素化物とを不活性溶媒中反応させる方法が挙げられる。「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、ボラン錯体、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムが挙げられる。反応温度は用いる金属



[上記式中、X<sup>a</sup>はCOまたはSO<sub>2</sub>を、Y<sup>a</sup>はC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルキニレンを、L<sup>3</sup>は前記L<sup>2</sup>と同義の脱離基を、他は前記と同意義を示す。]

#### 【0067】工程4

化合物(II)を工程1記載のアシル化反応に付して、化合物(V)を得る。アシル化剤としては、塩化アセチル、無水酢酸、塩化メタンスルホンなどが挙げられる。反応条件は工程1記載と同様である。

#### 工程5

工程4で得られた化合物(V)を炭素-炭素結合反応に付す。炭素-炭素結合反応としては、強塩基を用いる方法などが挙げられる。通常は化合物(V)を不活性溶媒中、1ないし2当量の強塩基と反応させた後に1ないし3当量好ましくは1ないし1.5当量のL<sup>3</sup>-Y<sup>a</sup>-Arと反応させる。該強塩基としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の

66

水素化物により異なるが、通常、約-70℃～100℃、水素化アルミニウムリチウムを用いる場合は室温～80℃である。ボラン錯体を用いる場合は室温～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.1時間～48時間である。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒が挙げられる。

【0066】化合物(I)の製造において、XがCOまたはSO<sub>2</sub>である化合物はスキーム3に示すごとくアシル化反応と炭素-炭素結合反応を組み合わせるにより製造することもできる。

[スキーム3]

【化72】

30

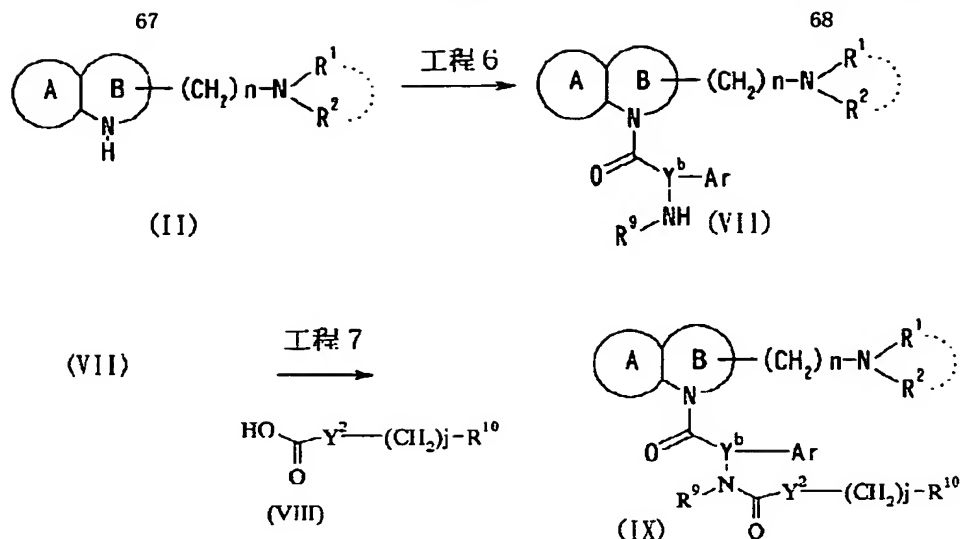
アミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)などが挙げられ、中でもアルカリ土類金属のアミド類が好ましい。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などの単独またはこれらの混合系溶媒を用いる。反応温度は約-70度ないし室温、好ましくは約-20℃ないし室温である。反応時間は約0.1時間ないし1日、好ましくは約1ないし5時間である。

40

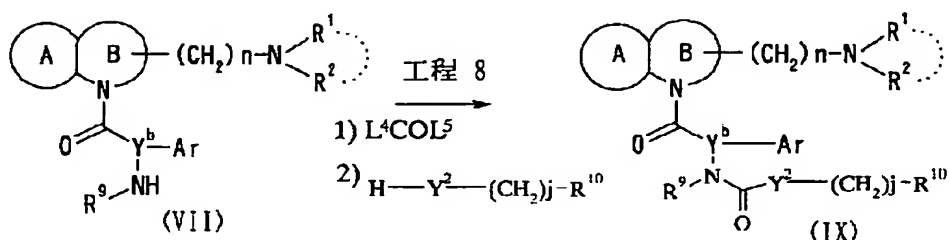
【0068】スペーサーYが、置換基としてアシルアミノを有する場合、そのような化合物は下記スキーム4記載の方法で製造することができる。

[スキーム4]

【化73】



[スキーム 5]



[上記式中、 $Y^b$  はアシルアミノを含まないスペーサー部分を、 $L^4$  および  $L^5$  は脱離基を、他は前記と同意義を示す。]

#### 【0069】工程 6

化合物 (II) にアミノが保護基で保護された天然型または非天然型アミノ酸を縮合反応に付した後に脱保護反応に付して化合物 (VII) を得る。該縮合反応はペプチドで通常用いられる反応と同様である。具体的には前記「アシル化反応」と同様に行う。中でも「工程 A」記載の方法が好ましい。アミノの保護基としては、ペプチド化学で一般的に用いられるものが挙げられ、その具体例としては、 $C_{7-14}$  アルキルオキシカルボニル、トリチル、フタロイルなどが挙げられる。該脱保護反応としては自体公知の方法に従って行う。

#### 工程 7

化合物 (VII) と化合物 (VIII) を前記アシル化反応と同様にして反応させる。上記「アミノが保護基で保護された天然型または非天然型アミノ酸」および化合物 (VIII) は市販されているか、容易に入手可能な原料から、既知の手法により短工程で製造できる。化合物 (VII) から化合物 (IX) への変換は、スキーム 5 記載の方法でも製造することができる。

#### 工程 8

化合物 (VII) と 1 ないし 2 当量の  $L^4COL^5$  を不活性

溶媒中、室温で約 0.5 ～ 5 時間反応させた後、1 ないし 2 当量の  $HY^2-(CH_2)_j-R^{10}$  またはその塩（式中、各記号は前記と同意義を示す）を不活性溶媒中、室温で約 0.5 ～ 24 時間、反応させる。本反応においては、必要に応じ約 1 等量～ 5 等量の塩基（例、 $N$ -エチルジイソプロピルアミンなど）を添加してもよい。 $L^4$  および  $L^5$  で示される脱離基としては、例えば、スクシンイミドオキシが好ましい。不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒（好ましくはアセトニトリル）、エーテル系溶媒（好ましくは THF）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（好ましくはジクロロメタン）などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。

【0070】前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられ

る。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

【0071】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 $C_{1-10}$ アラキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 $C_{1-14}$ アラキルオキシ-カルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N、N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_{2-6}$ アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボキシの保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 $C_{1-11}$ アラキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_{2-6}$ アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。ヒドロキシの保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 $C_{1-10}$ アラキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 $C_{1-10}$ アラキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルな

ど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_{2-6}$ アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1,3-ジオキササンなど)、非環状アセタール (例、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアセタールなど) などが挙げられる。また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0072】化合物 (I) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物 (I) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができる。また、化合物 (I) は、水和物でも非水和物であってもよい。化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0073】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジ



71

ン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

## 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

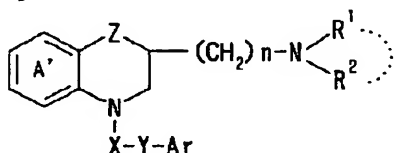
## 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(1)が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MP TA[α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、

(一)ーメントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(1)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0074】化合物(1)および(1')は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用(すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用)を有する。化合物(1)の中でも、式

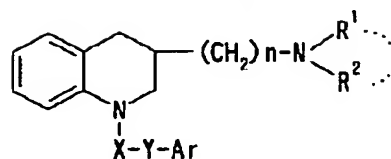
【化74】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(1-I)またはその塩、特に、式

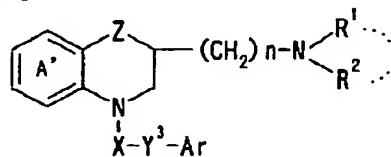
【化75】

72



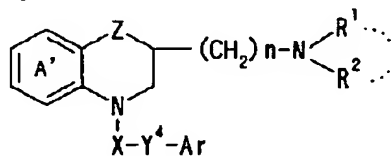
【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(1-II)またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用/拮抗作用を有する。

10 【0075】また、化合物(1)の中でも、特に式【化76】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(1-III)またはその塩は、優れたSSTR4作動作用を有する。また、式

【化77】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(1-IV)またはその塩は、優れたSSTR2並びにSSTR3受容体親和性を有する。

30 【0076】すなわち、化合物(1)および(1')は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、K+チャンネル、Ca2+チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na+/H+交換系、ホスホリパーゼA2、NF-κBなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物(1)は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。さらに、化合物(1)および

40 (1')は、毒性も低く、哺乳動物(例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)の各ソマトスタチン受容体に作用する(例えば、拮抗作用あるいは作動作用)ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌を亢進あるいは抑制する。該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン(GH)、成長ホルモン遊離ホルモン(GHRH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙

げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インシュリンライクグロースファクター-1 (IGF-1) および血管内皮増殖因子 (VEGF) などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CCK (コレシストキニン)、アミラーゼ、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1 (IL-1) などのインターロイキン類、TNF- $\alpha$  などのサイトカイン、カージオトロピンなどが挙げられる。従って、化合物 (I) および (I') は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常 (例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および (または) 分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの更新などに有用である。

【0077】例えば、化合物 (I) および (I') は、

(1) 先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性 (非機能性) 下垂体腫瘍、異所性ACTH (アドレノコルチコトロピン) 産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症 (例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など) の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4) 急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5) ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤 (例、ガストリン分泌促進の抑制剤など)、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌促進または消化管の運動能異常に起因する下痢 (例、Short bowel 症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9) 腫瘍または癌 (例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病

(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫

など) などの治療薬; 該治療薬は、単独または他の制癌剤 (例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$ 、インターロイキン-2 など) と併用して用いることができる、(10) 肥大型心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞 (特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質 (例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど) の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患 (例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー (例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など) など) の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症 (例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14) 眼疾患 (例、緑内障など) などの治療薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治癒などにも用いられ、(17) 慢性あるいは急性疼痛 (例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患 (例、関節炎、リュウマチ、骨粗鬆症など) にともなう疼痛) の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18) 化合物 (I) または (I') に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質 (例、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$  など) を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19) 化合物 (I) または (I') に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

【0078】ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモンの分泌に関与しており (特にSSTR2)、化合物

(I) または (I') を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いられ、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有する。かくして化合物 (I-VII) で、例えば、SSTR2拮抗作用を有する化合物またはその塩は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができ

る。該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など）の治療、糖質コルチコイドの異化副作用の防止、骨粗鬆症の予防・治療、免疫系の刺激

（リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化）、火傷、創傷治癒の促進、骨折治療の加速、急性または慢性腎臓疾患の治療、成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状（短身、成長遅延）の治療・改善、肥満症の治療、外科手術後の回復の促進、プラダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善、子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療、末梢神経障害の治療、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防、肺不全および換気依存症の治療、吸収不良症候群の治療、ガンまたはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善、TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進、高インスリン血症の治療、排卵誘発の促進、更年期障害の改善、老人の体質改善などが挙げられる。また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。上記目的で利用する場合、例えば、骨粗鬆症の治療においては他の骨粗鬆症治療剤（例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなど）と併用することもできる。糖尿病あるいはその関連疾患においては、他の糖尿病治療薬（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン系薬剤、グルカゴン拮抗薬、アカルボースなどのグルコース吸収阻害剤）と併用することが出来る。また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）あるいはGH、IGF-1と併用することも可能である。更年期障害の改善においては、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロゲン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）と併用することが出来る。免疫系の昂進を目的とする場合には、サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤と併用することもできる。

【0079】化合物（I）および（I'）は、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物（I）または（I'）をそのまま、あるいは薬理的に許容される担体を、製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。本発明の医薬

組成物中、化合物（I）または（I'）の含有量は、剤全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、緑内障治療薬として、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分（化合物（I）または（I'））として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

【0080】本発明の組成物の製造に用いられる薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙

げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

#### 【0081】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
ddd : ダブルダブルダブルレット (double double doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クアルテット (quartet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
Hz : ヘルツ (Hertz)  
CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
THF : テトラヒドロフラン  
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl<sub>3</sub>中で測定した。)  
IR : 赤外吸収スペクトル  
Me : メチル  
Et : エチル  
HOBt : 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール  
LDA : リチウムイソプロピルアミド  
IPE : ジイソプロピルエーテル

#### 【0082】

##### 【実施例】参考例1-1

(2-ホルミルフェニル) オキシアセトニトリル  
サリチルアルデヒド (36.3 g) のアセトン (500 ml) 溶液にプロモアセトニトリル (7 g) を加えた。反応液に炭酸カリウム (82.1 g) を加え、室温で終

夜撹拌した。反応液に水を加え、濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/IPEから再結晶し、標題化合物 (38.7 g) を得た。

融点: 70-71℃。

##### 参考例1-2

(2-ホルミル-5-メトキシフェニル) オキシアセトニトリル 2-ヒドロキシー-4-メトキシベンズアルデヒド (9.50 g)、炭酸カリウム (17.3 g)、プロモアセトニトリル (11.2 g) およびアセトニトリル (100 ml) の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (10.7 g) を得た。

融点: 96-101℃。

##### 参考例2

ベンゾフラン-2-カルボニトリル

20 (2-ホルミルフェニル) オキシアセトニトリル (38 g) のDMF (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (65.2 g) を加え、60℃で2.5時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、標題化合物 (14.5 g) を得た。

融点: 30-33℃ (再結晶溶媒: ヘキサン)。

##### 【0083】参考例3

30 6-メトキシベンゾフラン-2-カルボニトリル  
(2-ホルミル-5-メトキシフェニル) オキシアセトニトリル (10.4 g) のDMF (100 ml) 溶液に炭酸カリウム (15.1 g) およびモレキュラーシーブス4A (3 g) を加え、100℃で10時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (4.65 g) を得た。

非晶状粉末

40 <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.88 (3H, s), 6.92-7.06 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.46-7.58 (1H, m)。

##### 参考例4

N-ヒドロキシーベンゾフラン-2-カルボキシイミダミド

ベンゾフラン-2-カルボニトリル (14.4 g) のエタノール (100 ml) 溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (35 g) の水 (50 ml) 溶液を加えた。反応液に炭酸ナトリウム (26.7 g) を加え、終夜加熱還流し

た。反応液を水 (400 ml) の中に注ぎ、氷冷後、結晶をろ取した。得られた結晶を氷冷したエタノールで洗浄後、乾燥し、標題化合物 (14.7 g) を得た。

融点: 200-201℃.

【0084】以下の参考例5~8の化合物は参考例4と同様の方法で合成した。

参考例5

N-ヒドロキシ-ナフタレン-2-カルボキシイミダミド

融点: 115-116℃.

参考例6

N-ヒドロキシ-ナフタレン-1-カルボキシイミダミド

融点: 62-63℃.

参考例7

N-ヒドロキシ-(4-メトキシフェニル)エタンイミダミド

融点: 97-98℃.

参考例8

N-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボキシイミダミド

融点: 151-153℃.

【0085】参考例9

3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸

N-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エタンイミダミド (3 g) をアセトニトリル (20 ml) とピリジン (5 ml) の混合溶液に3-メトキシカルボニルプロピオン酸クロリド (4.5 g) を氷冷下滴下した。反応液を室温下3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈した。反応液を2N塩酸で2回洗い、水洗、乾燥後濃縮した。得られた残さをピリジン (20 ml) に溶かし、100℃で18時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸メチル (2.5 g) を得た。3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸メチル (2.4 g) をエタノール (20 ml) と水 (10 ml) の混合溶媒に溶かした。反応液に水酸化ナトリウム (3 g) を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに2N塩酸を加えて、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物を得た。

融点: 82-83℃.

参考例10

3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

(1) 3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4

10 -オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル N-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシイミダミド (10.0 g) のTHF (70 ml) 溶液に酢酸エチル (200 ml)、炭酸ナトリウム (60 g)、水 (270 ml) を加えた。反応液に氷冷下、3-メトキシカルボニルプロピオン酸クロリド (7.35 ml) のTHF (70 ml) 溶液を加えた。1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さ (15.0 g) のピリジン (100 ml) 溶液を100℃で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル (13.2 g) を得た。

融点: 112-113℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) .

(2) 3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル (10.0 g) のTHF (180 ml) 溶液にメタノール (180 ml) を加えた。反応液に氷冷下、1N水酸化ナトリウム (72 ml) を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後濃縮した。残さに1N塩酸 (107 ml) を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を水およびIPEで洗浄後、乾燥し、標題化合物 (8.0 g) を得た。

融点: 154-155℃ (再結晶溶媒: メタノール/水) .

【0086】以下の参考例11~17の化合物は参考例10と同様の方法で合成した。

参考例11

4-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]酪酸

融点: 137-139℃.

参考例12

2-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]酢酸

融点: 132-133℃.

参考例13

3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 157-158℃.

参考例14

3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 117-118℃.

参考例15

81

3-[3-(フェノキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 80-81℃.

参考例 16

3-[3-[(E)-2-(4-メチルフェニルエチル)]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 139-140℃.

参考例 17

3-[3-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 140-142℃.

参考例 18

2-アセチルベンゾフラン

サリチルアルデヒド (20.3 g) のアセトン (500 ml) 溶液にプロモアセトン (25 g) を加えた。反応液に炭酸カリウム (45.9 g) を室温に加え、終夜撹拌した。反応液に水を加え、濃縮した。残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/IPE から再結晶し、標題化合物 (10 g) を得た。

融点: 64-65℃.

【0087】参考例 19

2-プロモアセチルベンゾフラン

2-アセチルベンゾフラン (8.35 g) の THF (200 ml) 溶液に過臭化臭化ピリジニウム (20 g) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した。析出した結晶をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (6.5 g) を得た。

融点: 79-80℃.

参考例 20

4-アミノ-4-チオキソ酪酸メチル

スクシンアミド酸メチル (1.7 g) のトルエン (100 ml) 溶液に Lawesson's 試薬 (2.6 g) を加えた。反応液を 4 時間加熱還流し、冷却後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、標題化合物 (400 mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 2.8-3.0 (4H, m), 3.70 (3H, s), 7.6-8.2 (2H, br).

【0088】参考例 21

3-[4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル]プロピオン酸

(1) 3-[4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル

4-アミノ-4-チオキソ酪酸メチル (400 mg) のエタノール (12 ml) 溶液に 2-(プロモアセチル)

82

ベンゾフラン (650 ml) を加え、終夜加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、得られた結晶をヘキサンで洗浄し、3-[4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル (460 mg) を得た。

融点: 65-66℃ (再結晶溶媒: ヘキサン/酢酸エチル).

(2) 3-[4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル]プロピオン酸

3-[4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル (460 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に氷冷下、1N 水酸化ナトリウム (3 ml) を滴下した。室温で終夜撹拌後、反応液に 10% 炭酸カリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に 1 規定塩酸を加えて、pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、標題化合物 (306 mg) を得た。

20 融点: 203-205℃ (再結晶溶媒: メタノール/水).

参考例 22

3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)プロピオン酸

標題化合物はフェナシルブロミドから参考例 21 と同様にして合成した。

融点: 72-73℃ (再結晶溶媒: ヘキサン/IPE).

参考例 23

30 3-(4-プロモフェニル)プロピオン酸

マロン酸ジエチル (16 g) のエタノール (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (油性 60%; 4 g) を氷冷下少しずつ加えた。室温で 10 分間撹拌後、反応液に p-プロモベンジルブロミド (12 g) の THF (50 ml) 溶液を室温下滴下した。室温で 2 時間撹拌後、反応液を濃縮した。残さに酢酸 (200 ml) と 6N 塩酸 (100 ml) を加えた。反応液を 90℃ で 18 時間加熱撹拌後、濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) にて精製し、さらに IPE から再結晶して標題化合物 (1.2 g) を得た。

融点: 136-137℃.

【0089】参考例 24

(4-ビフェニルオキシ)酢酸

4-ヒドロキシビフェニル (1.7 g) の DMF (100 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (油性 60% 0.8 g) を少しずつ加えた。室温で 30 分間撹拌後、反応液にプロモ酢酸 (1.4 g) を加えた。反応液を室温でさらに 18 時間撹拌後、水に注ぎ、2N 塩酸を加え

てpH4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）し、粗結晶をIPEから再結晶して標題化合物（1.5 g）を得た。

融点 184－185℃.

#### 参考例 25

(E)－3－[4－(4－メトキシフェニル)オキシフェニル]プロペン酸

(1) 4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル

4－メトキシフェノール（2.4 g）のDMF（20 ml）溶液に水素化ナトリウム（油性60%、0.8 g）を加えた。室温で5分間攪拌後、4－フルオロベンゼンカルボニトリル（2.4 g）を加えた。反応液を室温で4時間攪拌後、さらに50℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）し、さらにトルエン／ヘキサンから再結晶して4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル（2.0 g）を得た。

融点：102－103℃.

(2) 4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド

4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル（1.8 g）のトルエン（50 ml）溶液を－70℃に冷却した。反応液に水素化ジイソブチルアルミニウム（1 Mトルエン溶液、12 ml）を滴下した。－70℃で1時間攪拌後、反応液を2 N塩酸（50 ml）にあけた。反応液はさらに50℃で2時間加熱攪拌後、有機層を分離した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）し、さらにヘキサン／酢酸エチルから再結晶して4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド（1.6 g）を得た。

融点：58－59℃.

(3) (E)－3－[4－(4－メトキシフェニル)オキシフェニル]プロペン酸

ジエチルホスホ酢酸エチル（1.4 g）のエタノール（30 ml）溶液に室温で、水素化ナトリウム（油性60%、0.36 g）を加えた。室温で10分間攪拌後、反応液に4－[(4－メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド（1.2 g）を加えた。室温で2時間攪拌後、さらに反応液を50℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液に水（20 ml）と水酸化ナトリウム（0.5 g）を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、濃縮した。残さに2 N塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さ

を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標題化合物

（1.2 g）を得た。

融点：165－167℃.

#### 【0090】参考例 26

4－ヒドロキシイミノ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフタレンカルボン酸メチル

4－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフタレンカルボン酸（2.0 g）のメタノール（50 ml）溶液に塩化チオニル（5滴）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さのメタノール（15 ml）溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩（850 mg）および酢酸ナトリウム（1.0 g）の水（6 ml）溶液を加え、12時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、標題化合物（1.62 g）を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ：2.62－3.15（4H, m）, 3.34－3.48（1H, m）, 3.74（3H, s）, 7.14－7.36（3H, m）, 7.90（1H, d）.

#### 参考例 27

2－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－4－カルボン酸メチル

4－ヒドロキシイミノ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフタレンカルボン酸メチル（1.6 g）にポリリン酸（20 g）を加え、110℃で30分間攪拌した。反応液を氷冷後、氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、標題化合物（1.15 g）を得た。

融点：114－115℃（再結晶溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）.

#### 参考例 28

2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－3－キノリン酢酸

2－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－4－カルボン酸メチル（960 mg）の濃塩酸（12 ml）溶液を30分間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1 N水酸化ナトリウム水溶液をpH4になるまで加え、酢酸エチル／THF（1：1）の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、標題化合物（820 mg）を得た。

融点：145－146℃（再結晶溶媒：THF／ヘキサン）.

#### 【0091】参考例 29

8－メトキシ－2－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒ



ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸  
8-メトキシ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒ  
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチ  
ル (4.8 g) のメタノール (40 ml) 溶液に1N水  
酸化ナトリウム (38 ml) を氷冷下滴下した。反応液  
を室温で終夜撹拌後、1N塩酸水溶液 (42 ml) を滴  
下し、酢酸エチル/THF (1:1) の混合溶媒で抽出  
した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃  
縮した。得られた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物  
(3.27 g) を得た。

融点: 210-212℃ (再結晶溶媒: THF/IPE) .

#### 参考例30

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロ-3-キノリンアセトアミド  
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノ  
リン酢酸 (810 mg) のTHF (10 ml) およびア  
セトニトリル (10 ml) の混合溶液に、WSC (1.  
15 g)、HOBt (610 mg)、ジメチルアミン塩  
酸塩 (650 mg)、トリエチルアミン (1.67 m  
l) を順次加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加  
え、酢酸エチル/THF (1:1) の混合溶媒で抽出  
した。有機層を0.1N塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和  
食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (62  
0 mg) を得た。

融点: 172-173℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/IPE) .

【0092】以下の参考例31の化合物は参考例30と  
同様の方法で合成した。

#### 参考例31

N, N-ジメチル-8-メトキシ-2-オキソ-2,  
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン  
-4-カルボキサミド

融点: 172-173℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/IPE) .

#### 参考例32

3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロ-3-キノリンアセトアミド (590 mg) に  
ボラン-THF錯体 (1M, 15 ml) を加え、3.5時  
間加熱還流した。反応液に6N塩酸 (10 ml) を加  
え、終夜加熱還流した。反応液に6N水酸化ナトリウム  
をpH7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し  
た。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶  
媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、標題化  
合物 (390 mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 1.45-1.58 (2H, m),  
2.24 (6H, s), 2.30-2.56 (3H,

m), 2.75-2.90 (1H, m), 2.90  
-3.04 (1H, m), 3.26-3.40 (1  
H, m), 3.54-3.74 (1H, m), 6.  
47 (1H, d), 6.54-6.66 (1H,  
m), 6.90-7.04 (2H, m) .

【0093】以下の参考例33の化合物は参考例32と  
同様にして合成した。

#### 参考例33

4-(N, N-ジメチルアミノメチル)-8-メトキシ  
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア  
ゼピン シュウ酸塩

融点: 187-188℃ (再結晶溶媒: メタノール/IPE) .

#### 参考例34

2-[(2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジ  
メチル

o-ニトロベンズアルデヒド (103.1 g)、マロン  
酸ジメチル (90.11 g)、酢酸 (1.2 ml) およ  
びピペリジン (12 ml) のメタノール溶液 (300 m  
l) を25時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加  
え酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、  
乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をIPEで洗浄し、  
標題化合物 (59.79 g) を得た。さらに母液をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチ  
ル/ヘキサン=1/2) で精製し、得られた粗結晶を酢  
酸エチル/ヘキサンから再結晶し、さらに標題化合物  
(34.13 g) を得た。

融点: 67-70℃.

#### 参考例35

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノ  
リンカルボン酸メチル

2-[(2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジ  
メチル (15.2 g) の酢酸エチル (50 ml) およ  
びメタノール (200 ml) の混合溶液に0℃で水素化ホ  
ウ素ナトリウム (1.10 g) を加えた。反応液を0℃  
で20分間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有  
機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの  
THF (100 ml) およびメタノール (100 ml)  
の混合溶液に5%パラジウム-炭素 (6.26 g) を加  
え、室温、常圧で3日間接触還元した。触媒をろ別し、  
ろ液を濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサ  
ン=1/4の混合溶液で洗浄し、標題化合物 (9.48  
7 g) を得た。

融点: 165-168℃.

#### 【0094】参考例36

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノ  
リンカルボン酸

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノ  
リンカルボン酸メチル (8.322 g) のTHF (80



ml) およびメタノール (80 ml) の混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) を 0℃ で滴下した。反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (90 ml) を 0℃ で滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物の粗結晶 (7.032 g) を得た。得られた粗結晶は、精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.11 (2H, d), 3.47 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.09-7.24 (2H, m).

#### 参考例 37

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド  
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (8.56 g)、ジメチルアミン塩酸塩 (4.60 g)、HOBt (7.18 g)、WSC (11.1 g) およびトリエチルアミン (20 ml) をアセトニトリル (400 ml) に加えた。反応混合物を室温で 43 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を IPE で洗浄し、標題化合物 (9.486 g) を得た。

融点: 224-226℃.

【0095】以下の参考例 38~43 の化合物は、参考例 37 と同様の方法で合成した。

#### 参考例 38

N, N-ジエチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

融点: 155-158℃ (IPE で洗浄).

#### 参考例 39

4-フェニル-1-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソキノリン-3-イル) カルボニル] ピペラジン

融点: 225-228℃ (再結晶溶媒: THF/IPE).

#### 参考例 40

2-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル) カルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 225-228℃ (分解) (IPE で洗浄).

#### 参考例 41

2-オキソ-3-ピペリジノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 179-183℃ (IPE で洗浄).

#### 参考例 42

2-オキソ-3-モルホリノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 204-209℃ (IPE で洗浄).

#### 参考例 43

N-ベンジル-N-メチル-2-オキソ-1, 2, 3,

4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

融点: 176-179℃ (IPE で洗浄).

#### 参考例 44

3-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (9.486 g) を 1 M ボラン/THF 錯塩 (200 ml) に加えた。反応液を 45 分間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷し水 (20 ml) および 6 N 塩酸 (50 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液 (200 ml) を 6 時間加熱還流後、濃縮した。残さに 3 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物 (5.569 g) を得た。

融点: 85-89℃.

【0096】以下の参考例 45~50 の化合物は、参考例 44 と同様の方法で合成した。

#### 参考例 45

3-(N, N-ジエチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

<sup>1</sup>H-NMR δ: 1.00 (6H, t), 2.01-2.23 (1H, m), 2.26-2.62 (7H, m), 2.74-3.02 (2H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.59 (1H, t), 6.91-7.01 (2H, m).

#### 参考例 46

3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 127-132℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

#### 参考例 47

3-(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 84-87℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

#### 参考例 48

3-ピペリジノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 65-68℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

#### 参考例 49

3-モルホリノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 61-65℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

#### 参考例 50

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン  
<sup>1</sup>H-NMR δ: 2.15-2.52 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.78-3.00 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.50 (2H, dd), 6.46 (1H, d), 6.60 (1H, t), 6.91-7.00 (2H, m), 7.18-7.56 (5H, m).

## 【0097】参考例51

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル

エタノール(100ml)に水素化ナトリウム(油性、60%、2.45g)を加えた後、3-カルボエトキシ-2-ピペリドン(10.0g)を加えた。15分間攪拌後、反応液に2-ニトロベンジルブロミド(13.2g)を室温で加えた。反応液を60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、標題化合物(14.6g)を得た。

融点: 137-139℃.

## 参考例52

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-1-プロピル-3-ピペリジンカルボン酸エチル

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル(11.0g)およびヨードプロパン(5.79ml)のDMF(100ml)溶液に水素化ナトリウム(油性、60%、1.59g)を氷冷下加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合液で抽出した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2)で精製し、標題化合物(10.6g)を得た。

油状物: <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.87 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.35-2.23 (6H, m), 2.98-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, d), 3.83 (1H, d), 4.03-4.35 (2H, m), 7.28-7.63 (3H, m), 7.77-7.88 (1H, m).

## 参考例53

2, 2'-ジオキソ-1-プロピル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン]

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-1-プロピル-3-ピペリジンカルボン酸エチル(1.00g)のエタノール溶液(20ml)に10%パラジウム炭素(0.2g)を加え、室温下水素圧1気圧で6時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをトルエン(20ml)に溶かし、12時間加熱還流した。反

応液を濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、標題化合物(0.55g)を得た。

融点: 151-154℃.

## 【0098】参考例54

1-プロピル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン]

参考例44と同様の方法で、2, 2'-ジオキソ-1-プロピル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン](1.369g)

から標題化合物(1.204g)を合成した。

融点: 85-88℃(ヘキサンで洗浄)。

## 参考例55

(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチリデンマロン酸ジメチル4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(21.3g, Org. Synth., V巻, 139頁, 1973年記載)、マロン酸ジメチル(16.5g)、ピペリジン(2.5ml)および酢酸(0.25ml)のメタノール(125ml)溶液を24時間加熱還流した。反応液を濃縮後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、標題化合物(25g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.14 (1H, s).

## 参考例56

(4-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジメチル

(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチリデンマロン酸ジメチル(25g)のメタノール(200ml)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(3.36g)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後、反応液に1N塩酸水溶液を滴下し、中和した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、標題化合物(19g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 3.44 (2H, d), 3.71 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 7.08 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.52 (1H, d).

## 参考例57

7-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

(4-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジメチル(19g)のエタノール(200ml)溶液に10%

パラジウム-炭素 (2.0 g) を加え、室温下、水素圧 1 気圧で 24 時間接触還元した。反応液を 80℃ でさらに 24 時間攪拌後、反応液から触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さを THF (250 ml) とメタノール (250 ml) の混合溶媒に溶かし、氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (126 ml) を滴下した。反応液を室温で 72 時間攪拌後、濃縮した。残さに 1 N 塩酸を加え酸性とし、析出した結晶をろ取した。得られた粗結晶をアセトンで洗浄し、標題化合物 (11.7 g) を得た。融点: 145-146℃ (分解)。

## 【0099】参考例 58

7-メトキシ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (3.74 g)、ジメチルアミン塩酸塩 (3.44 g)、HOBt (2.85 g) およびトリエチルアミン (8.5 g) のアセトニトリル (400 ml) 溶液に WSC (6.5 g) を加えた。反応液を室温で 24 時間攪拌後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、有機層を 1 N 塩酸水溶液、10% 炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、標題化合物 (1.63 g) を得た。

融点: 209-210℃。

## 参考例 59

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩  
7-メトキシ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (1.63 g) の THF (100 ml) 溶液に 1 M ボラン-THF 錯塩 (60 ml) を加えた。反応液を 24 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残さに 6 N 塩酸 (30 ml) を加えて 4 時間加熱還流した。反応液に 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを 2 塩酸塩とし、メタノール/ＩＰＥから再結晶し、標題化合物 (1.27 g) を得た。

融点: 150-151℃。

## 参考例 60

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-キノリノール  
3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩 (1.0 g) の 48% 臭化水素酸溶液 (10 ml) を 4 時間加熱還流した。反応液を 10% 炭酸カリウム水溶液の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標題化合物 (0.81 g) とした。標題化合物

の 2 塩酸塩の融点は 151-152℃ を示した (再結晶溶媒: メタノール/ＩＰＥ)。

## 【0100】参考例 61

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

3-(ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-キノリノール (344 mg)、4-ビフェニルメタノール (368 mg) およびトリフェニルホスフィン (525 mg) の THF (20 ml) 溶液に アゾジカルボン酸ジエチル (348 mg) を滴下した。反応液を室温で 1 時間攪拌後、1 N 塩酸の中に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製後、塩酸塩とし、さらにエタノール/ＩＰＥから再結晶し、標題化合物 (214 mg) を得た。

融点: 183-184℃。

## 参考例 62

3-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール-3-イル]プロピオン酸

3-(インドール-3-イル)プロピオン酸エチル (1.8 g) の DMF (20 ml) と THF (20 ml) の混合溶液に氷冷下水素化ナトリウム (油性 60%, 0.38 g) を加えた。室温で 10 分間攪拌後、2, 4-ジクロロベンジルブロミド (1.8 g) とヨウ化ナトリウム (0.3 g) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌後、水に注ぎ、ＩＰＥで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをエタノール (30 ml) に溶かし、水 (10 ml)、水酸化ナトリウム (1 g) とともに 50℃ で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル/ＩＰＥから再結晶して標題化合物 (2.4 g) を得た。

融点: 134-136℃。

## 【0101】参考例 63

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

標題化合物は後述の実施例 1 と同様にして合成した。

展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1。

融点: 83-85℃ (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

## 参考例 64

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3-インドリル)アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

標題化合物は後述の実施例 1 と同様にして合成した。

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

融点：231－237℃（分解、再結晶溶媒：メタノール／IPE）。

#### 参考例 65

2－（4－ビフェニル）エチルチオシアナート  
トリフェニルホスフィン（5 g）のアセトニトリル（60 ml）溶液に氷冷下、臭素（1.5 ml）を滴下した。5 分間攪拌後、反応液に 2－（4－ビフェニル）エタノール（5 g）のアセトニトリル（30 ml）溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液を濃縮した。残さにジエチルエーテルを加えた。上清をとり、乾燥、濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（展開溶媒：IPE）し、2－（4－ビフェニル）エチルプロミド（6 g）を得た。2－（4－ビフェニル）エチルプロミド（6 g）をメタノール（100 ml）に溶かし、チオシアン酸カリウム（4.0 g）とともに 70℃ で 48 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、標題化合物（4.1 g）を得た。

融点：91－92℃。

#### 【0102】参考例 66

エチル 3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキシレート

1, 2－フェニレンジアミン（5 g）のエタノール（100 ml）溶液にケトマロン酸ジエチル（8 g）を加えた。反応液を 50℃ で 14 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、IPE で洗浄し標題化合物（8.2 g）を得た。

融点：169－170℃

#### 参考例 67

エチル 4－ベンジル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキシレート

エチル 3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキシレート（4.4 g）の DMF（20 ml）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60% 油性、0.8 g）を加えた。10 分間攪拌後、反応液に臭化ベンジル（2.4 g）を滴下した。反応液を室温で 3 時間攪拌後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物（3.6 g）を得た。

融点：102－103℃

#### 参考例 68

4－ベンジル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボン酸

エチル 4－ベンジル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキシレート（3.5 g）のメタノール溶液（30 ml）に水（15 ml）と水酸化ナトリウム（1.3 g）を加えた。室温で 2 時間攪拌後、

反応液を濃縮した。残さに 2N 塩酸を加え、pH 4 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標題化合物（2.9 g）を得た。

融点：149－150℃

#### 【0103】参考例 69

1－ベンジル－3－（ピロリジン－1－イルカルボニル）－2（1H）キノキサリノン

4－ベンジル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボン酸（2 g）、WSC（1.4 g）、HOBt（1 g）の THF（100 ml）溶液にピロリジン（0.5 ml）とトリエチルアミン（1 ml）を加えた。18 時間室温で攪拌後、反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（展開溶媒；酢酸エチル）し、標題化合物（2.2 g）を得た。

融点：136－137℃

#### 参考例 70

1－ベンジル－3－（ピロリジン－1－イルカルボニル）－3, 4－ジヒドロ－2（1H）－キノキサリノン

1－ベンジル－3－（ピロリジン－1－イルカルボニル）－2（1H）キノキサリノン（2 g）のトリフルオロ酢酸（30 ml）溶液に室温でトリエチルシラン（4 ml）を加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルから再結晶して、標題化合物（1.5 g）を得た。

融点：162－163℃

#### 参考例 71

4－ベンジル－N, N－ジメチル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキサミド

4－ベンジル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボン酸（1.5 g）の THF（30 ml）、アセトニトリル（30 ml）混合溶液にジメチルアミン塩酸塩（0.57 g）、WSC（1.33 g）、HOBt（0.86 g）を加え、氷冷下トリエチルアミン（2.3 ml）を滴下した。反応液を室温で 15 時間攪拌した後、析出した不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N－塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し標題化合物（1.47 g）を得た。

融点 154－155℃。

#### 【0104】参考例 72

4－ベンジル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－N, N－ジメチル－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキサミド

氷冷したトリフルオロ酢酸（45 ml）に、4－ベンジル－N, N－ジメチル－3, 4－ジヒドロ－3－オキソ－2－キノキサリンカルボキサミド（1.47 g）を加え溶解した後、さらにトリエチルシラン（4.6 ml）

を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた結晶をIPEで洗浄し標題化合物(1.33g)を得た。

融点152-154℃.

#### 参考例73

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン  
3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(参考例44;1g)のTHF(20ml)溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド(0.6g)を加えた。室温で10分間攪拌後、反応液にトリエチルアミン(2ml)を加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒;酢酸エチル)し、さらにIPEから再結晶して、標題化合物(1g)を得た。

融点:69-70℃.

#### 参考例74

1-(メチルスルホニル)-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン  
3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(参考例47;1.5g)、トリエチルアミン(2.9ml)のアセトニトリル(20ml)溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.65ml)を滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製した。結晶をIPEで洗浄し標題化合物(1.20g)を得た。

融点:72-73℃.

#### 【0105】参考例75

2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン 3塩酸塩  
4-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-N,N-ジメチル-3-オキシ-2-キノキサリンカルボキサミド(2g)のTHF(10ml)溶液に室温でボラン-ジメチルスルフィド錯塩(10M THF溶液;4ml)を加えた。室温で18時間攪拌後濃縮し、残さにメタノールを加えた。反応液に6N塩酸(10ml)を加え、60℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを2N水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをピロリジン(6ml)と無水酢酸(1ml)に溶かし、18時間室温で放置した後、濃縮した。残さをトルエンで2回共沸後、THF(10ml)に溶かした。反応液に室温でボラン-ジメチルスルフィド錯塩(10M THF溶液;4ml)を加えた。室温で18時間攪拌後濃縮し、残さに

メタノールを加えた。反応液に6N塩酸(10ml)を加え、60℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを2N水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。残さをエタノールに溶かし、過剰の4N塩酸/酢酸エチルを加えて、塩酸塩とした後濃縮した。残さをエタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物(0.3g)を得た。

融点:130-135℃.

#### 【0106】参考例76

10 2-(5-メトキシ-2-ニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル

参考例55と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:1.09(3H, t), 1.36(3H, t), 3.88(3H, s), 4.11(2H, q), 4.35(2H, q), 6.88(1H, d), 6.98(1H, d), 8.22(1H, s), 8.24(1H, d).

#### 参考例77

2-(5-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル

参考例56と同様の方法で合成した。

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:1.22(6H, t), 3.54(2H, d), 3.87(3H, s), 3.89(1H, t), 4.17(4H, q), 6.80-6.92(2H, m), 8.08-8.20(1H, m).

#### 参考例78

6-メトキシ-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

参考例35と同様の方法で合成した。

融点:158~165℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/ヘキサン).

#### 【0107】参考例79

6-メトキシ-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

30 参考例36と同様の方法で合成した。

融点:141~142℃(分解)(洗浄溶媒:IPE).

#### 参考例80

N,N-ジメチル-6-メトキシ-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

参考例30と同様の方法で合成した。

融点:248~250℃(洗浄溶媒:エタノール/IPE).

#### 参考例81

N,N-ジベンジル-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

40 参考例30と同様の方法で合成した。

融点:207~208℃(再結晶溶媒:IPE).

#### 【0108】参考例82

3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例32と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:2.13-2.43(4H, m), 2.89-2.74(2H, m), 3.36-3.48(1H, m), 3.46(2H, d), 3.67(2H, d), 6.34-6.43(1H, m), 6.57(1H, ddd), 6.86-7.00(2H, m), 7.25-7.43(10, m).

50 参考例83

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例 3 2 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.02-2.56 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.76-3.02 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.42-6.50 (1H, m), 6.54-6.66 (2H, m).

参考例 8 4

2-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (9.99g)、マロン酸ジエチル (8.64g) の無水酢酸 (18ml) 溶液に炭酸水素カリウム (8.12g) を加え、110℃ で 2 時間撹拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製し、標題化合物 (15.10g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ : 1.10 (3H, t), 1.36 (3H, t), 4.15 (2H, q), 4.44 (2H, q), 7.42 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, d).

【0109】参考例 8 5

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

2-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル (15.10g) のエタノール溶液 (100ml) に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (1.92g) を加えた。反応液を 0℃ で 20 分間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの酢酸溶液 (150ml) に鉄 (9.90g) を加え、30 分間加熱還流した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を IPE で洗浄し、標題化合物 (7.278g) を得た。

融点 : 173-175℃.

参考例 8 6

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル (7.278g) の THF (90ml) およびメタノール (60ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) を 0℃ で滴下した。反応液を室温で 18 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸 (30ml) を 0℃ で滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (6.06g) を得た。

融点 : 134-137℃ (分解).

【0110】参考例 8 7

6-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒド

ロ-3-キノリンカルボキサミド

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (3.00g)、ジメチルアミン塩酸塩 (1.332g)、HOBt (2.042g)、WSC (3.093g) およびトリエチルアミン (4.5ml) をアセトニトリル (150ml) に加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、析出した沈殿をろ取し、水および IPE で洗浄し、標題化合物 (1.276g) を得た。

融点 : 302-305℃.

参考例 8 8

6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

6-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (2.135g) の THF 懸濁液 (300ml) に 1M ボラン/THF 錯塩 (33ml) を加えた。反応液を 6 時間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷水 (5ml) および 6N 塩酸 (30ml) を加え、室温で 15 時間撹拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液 (50ml) を 24 時間加熱還流後、濃縮した。残さに 3N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物 (1.432g) を得た。

融点 : 94-96℃.

【0111】参考例 8 9

2-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (20.35g)、マロン酸ジエチル (17.60g) の無水酢酸溶液 (36ml) に炭酸水素カリウム (16.57g) を加え、110℃ で 4 時間撹拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製し、標題化合物 (34.92g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ : 1.10 (3H, t), 1.36 (3H, t), 4.12 (2H, q), 4.35 (2H, q), 7.40 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, d).

参考例 9 0

7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

2-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル (34.92g) のエタノール溶液 (200ml) に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (2.082g) を加えた。反応液を 0℃ で 1 時間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの酢酸溶液 (300ml) に鉄 (26.70g) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチル (300ml) を反応液に加え析出した不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え

酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を I P E で洗浄し、標題化合物 (14.50g) を得た。

融点: 183-185°C.

【0112】参考例 9 1

7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル (14.39g) の THF (180ml) およびメタノール (120ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (60ml) を 0°C で滴下した。反応液を室温で 24 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸 (70ml) を 0°C で滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を I P E で洗浄し、標題化合物 (12.15g) を得た。

融点: 187-189°C.

参考例 9 2

7-クロロ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (11.282g)、ジメチルアミン塩酸塩 (4.936g)、HOBt (7.694g)、WSC (10.63g) およびトリエチルアミン (17ml) をアセトニトリル (100ml) および THF (100ml) の混合溶液に加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿をろ取し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (9.529g) を得た。

融点: 281-283°C.

【0113】参考例 9 3

7-クロロ-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

7-クロロ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (5.055g) の THF 懸濁液 (180ml) に 1M ボラン/THF 錯塩 (80ml) を加えた。反応液を 2 時間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷水 (5ml) および 6N 塩酸 (50ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液 (100ml) を 75 分間加熱還流後、濃縮した。残さに 3N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物 (3.991g) を得た。

融点: 107-110°C.

参考例 9 4

(S)-(+)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (4.2g) と (-)-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ヒドロキシ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド ((-)-2, 4-Cl<sub>2</sub>-CPA; 6.87g) を THF (80ml)、エ

タノール (16ml) に溶解し、室温で一晩撹拌した。析出した白色結晶をろ過・乾燥し、(+)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの (-)-2, 4-Cl<sub>2</sub>-CPA 塩 (3.92g) を得た。HPLC 分析の結果、光学純度は 94% de であった。同様にして 3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.0g (5.3mmol) から同様の操作を行い、92% de の塩 (0.91g) を得た。上記塩 (4.83g) をイソプロピルアルコール (60ml)、エタノール (45ml) より再結晶し、98% de の塩 (4.11g) を得た。この結晶を水 (35ml)、4N-水酸化ナトリウム溶液 (4.5ml) 中で室温で 6 時間撹拌した後濾過し、水洗した。乾燥して標題化合物 (1.41g) を得た。絶対構造は上記塩の X 線結晶解析により決定した。

光学純度: 99% ee

融点: 114°C

比旋光度:  $[\alpha]^{25}_D = +60.19^\circ$  (c=0.5; メタノール).

【0114】参考例 9 5

(R)-(-)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (10.3g) を THF (100ml) に溶解し、50°C に加熱撹拌しながら (+)-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ヒドロキシ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド ((+)-2, 4-Cl<sub>2</sub>-CPA; 16.8g) を THF (100ml)、エタノール (40ml) の混合溶液を加え、室温まで冷却した。3 日間撹拌した後析出した白色結晶をろ過・乾燥し、(-)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンと (+)-2, 4-Cl<sub>2</sub>-CPA の塩 (9.31g) を得た。HPLC 分析の結果、光学純度は 92% de であった。上記塩 (9.31g) をイソプロピルアルコール/エタノール (55/45) より再結晶し、97% de の塩 (7.25g) を得た。この結晶を水 (60ml) と 4N-水酸化ナトリウム溶液 (7ml) およびエーテル (30ml) 中で室温で 1 時間撹拌した。エーテル層を分取し、水層を酢酸エチル 30ml で抽出した。有機層をあわせて水洗し、乾燥後濃縮した。残さをヘキサンで洗浄し、白色針状結晶を 2.3g 得た。

光学純度: >99% ee

融点: 113-114°C

比旋光度:  $[\alpha]^{25}_D = -61.2^\circ$  (c=0.5; メタノール).

参考例 9 6

3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

3-(R, S)-(N, N-ジベンジルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (1.5g) のメタノール (30ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (150mg) と濃塩酸 (2ml) を加え、室温、水素 4 気圧下で 2 時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さのメタノール (15ml) 溶液に 10% パ

ラジウム-炭素(150mg)続いて、ギ酸アンモニウム(300mg)の水溶液(3ml)を加え、2時間加熱還流した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをTHFに溶解し乾燥後、濃縮した。残さをTHF(14ml)溶液にトリエチルアミン(0.9ml)を加え、続いて氷冷下クロロギ酸ベンジル(0.5ml)を滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル)で精製した。析出した結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(825mg)を得た。

融点：115~116℃。

【0115】参考例97

1-[3-(4-ピフェニル)メチル-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-(4-ピフェニル)プロピオン酸(183mg)のTHF(3ml)溶液に氷冷下オギザリクロリド(0.088ml)を滴下し、室温で1時間攪拌後、濃縮した。残さをTHF(2ml)に溶解し、3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(200mg)、トリエチルアミン(0.14ml)のTHF(3ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し標題化合物(310mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.11-2.35(2H, m), 2.69-3.07(6H, m), 3.09-3.29(1H, m), 3.49-3.65(1H, m), 3.78-3.88(1H, Br), 5.05-5.22(1H, m), 5.09(2H, s), 7.00-7.60(18H, m)。

【0116】参考例98

2-(2,4-ジニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル 2,4-ジニトロベンズアルデヒド(25g)、マロン酸ジエチル(20.3g)炭酸水素カリウム(19.1g)、無水酢酸(50ml)の混合物を窒素気流下、110℃で1時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(24g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11(3H, t), 1.37(3H, t), 4.12(2H, q), 4.37(2H, q), 7.67(1H, d), 8.15(1H, s), 8.49(1H, d), 9.05(1H, d)。

参考例99

2-(2,4-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル 2-(2,4-ジニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル(23g)のエタノール溶液(460ml)に-10℃以下で水素化ホウ素ナトリウム(1.65g)を加え、氷冷下、30分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え酸性とした後、濃縮した。残さに1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(13.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24(6H, t), 3.61(2H, d), 3.86(1H, d), 4.04-4.36(4H, q), 7.70(1H, d), 8.38(1H, dd), 8.86(1H, d)。

【0117】参考例100

7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

2-(2,4-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル(13g)をエタノール(130ml)とTHF(130ml)の混合溶液に、10%パラジウム炭素(700mg)を加えた。反応液を水素圧、4~5気圧で、室温下、4時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。残さにエタノール(130ml)を加え、12時間加熱還流後、濃縮した。析出した結晶を、IPEで洗浄し、標題化合物(7.4g)を得た。エタノール/IPEから再結晶した結晶は、下記の融点を示した。

融点：182~184℃。

参考例101

7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(2.0g)のTHF懸濁液(40ml)に炭酸ナトリウム(4.5g)の水溶液(40ml)を加え氷冷し、クロロギ酸ベンジル(1.8ml)を滴下した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(3.07g)を得た。

融点：187~189℃。

【0118】参考例102

7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(7.8g)のTHF(80ml)とメタノール(80ml)の混合溶液に10℃以下で1N水酸化ナトリウム水溶液(32ml)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌後、10℃以下で1N塩酸(35ml)を加えた。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後濃縮し、標題化合物(7.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.88-3.20(2H, m), 3.34-3.52(1H, m), 5.07(2H, s), 6.78-7.60(9H, m), 9.28(1H, br. s)。

40 参考例103

N,N-ジメチル-7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド 7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸(7.0g)をアセトニトリル(80ml)とTHF(80ml)の混合液に溶解し、塩酸ジメチルアミン(2.52g)、WSC(5.92g)、HOBt(3.15g)およびトリエチルアミン(18ml)を、室温下加えた。反応液を室温下10時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し濃縮し



103

た。析出した結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5.88g)を得た。

融点：218～228℃(分解)。

【0119】参考例104

N,N-ジメチル-7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

N,N-ジメチル-7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(820mg)のメタノール(8ml)とTHF(8ml)の懸濁液に10%パラジウム-炭素(100mg)を加えた。反応液を1気圧の水素下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。析出した結晶を、IPEとTHFの混合液で洗浄し、標題化合物(480mg)を得た。

融点：219～223℃。

参考例105

7-アミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

N,N-ジメチル-7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(450mg)をTHF(15ml)懸濁液に氷冷下、ボラン-THF錯塩のTHF溶液(1M, 12ml)を加えた。反応液を1時間加熱還流後、反応液に氷冷下、水(2ml)を加え、濃縮した。残さをメタノール(12ml)に溶かし、6N塩酸(4ml)を加え3時間加熱還流した。冷却後、反応液を塩基性としTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=20：1)で精製し、標題化合物(380mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：2.00-2.46(4H, m), 2.25(6H, s), 2.66-2.84(1H, m), 2.95(1H, dd), 3.20-3.60(4H, m), 5.86(1H, d), 6.01(1H, dd), 6.75(1H, d)。

【0120】参考例106

7-アセチルアミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

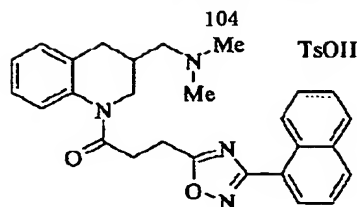
7-アミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(300mg)のピリジン(3ml)溶液に、氷冷下、無水酢酸(150mg)のTHF溶液(1ml)を滴下し、30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=20：1)で精製し、得られた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(275mg)を得た。

融点：118～123℃。

【0121】実施例1

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化78】



3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサゾール-5-イル]プロピオン酸(参考例14の化合物, 381.4mg)のTHF(10ml)溶液にDMF(2滴)を加え、さらにオキサリクロリド(0.22ml)を0℃で滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをアセトニトリル(10ml)に溶かし3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(190.3mg)とトリエチルアミン(0.21ml)のアセトニトリル(10ml)溶液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、THF/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(578.3mg)を得た。

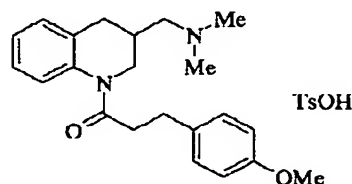
融点：159-161℃。

【0122】以下の実施例2～68の化合物は、各実施例に記載した展開溶媒を用いて、実施例1と同様に行い合成した。

実施例2

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-メトキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化79】



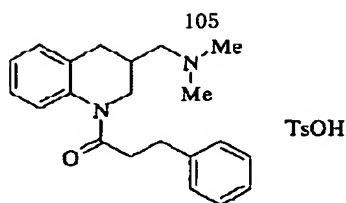
展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1

融点：122-123℃(再結晶溶媒：酢酸エチル/ジエチルエーテル)。

【0123】実施例3

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-(3-フェニルプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化80】



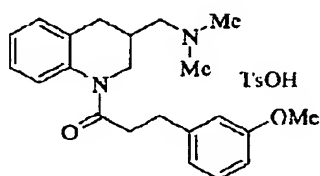
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：180-181℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0124】実施例4

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（3-メトキシフェニル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化81】



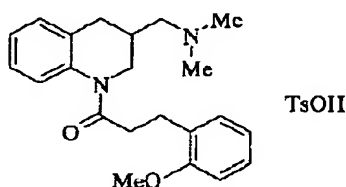
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：128-129℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0125】実施例5

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（2-メトキシフェニル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化82】



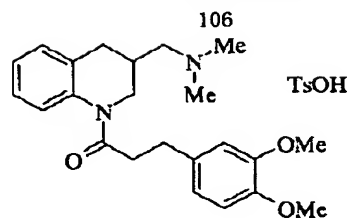
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：140-140.5℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0126】実施例6

1-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化83】



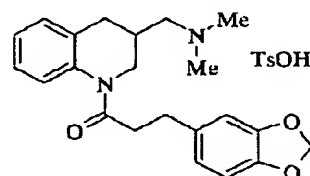
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／3

融点：138-139℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

10 【0127】実施例7

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（3，4-メチレンジオキシフェニル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化84】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

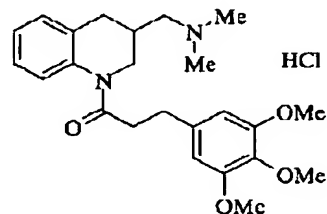
融点：143-144℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0128】実施例8

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（3，4，5-トリメトキシフェニル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化85】

30



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR δ：2.05-2.3（4H，m），

40 2.20（6H，s），2.65-3.0（5H，m），3.22-3.33（1H，m），3.78（6H，s），3.81（3H，s），3.95-4.05（1H，m），6.33（2H，br），7.05-7.22（4H，m）。

IR（KBr）：1647，1590，1508，1493，1460，1422，1399，1240，1127，1005，766 cm<sup>-1</sup>。

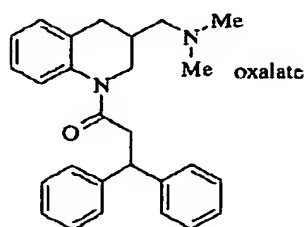
【0129】実施例9

50 3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-（3，3-ジフェニルプロパノイル）-1，2，3，4-テトラ

107

ヒドロキノリン シュウ酸塩

【化 86】

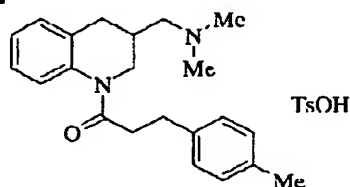


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：81-82℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0130】実施例10

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-メチルフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩  
【化 87】

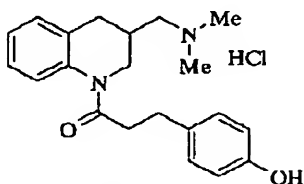


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

融点：159-160℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0131】実施例11

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩  
【化 88】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／（メタノール）＝3／2／（1％）

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.22 (6H, s), 2.0-2.4 (4H, m), 2.7-3.0 (5H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 6.69 (2H, d), 6.85-7.05 (6H, m).

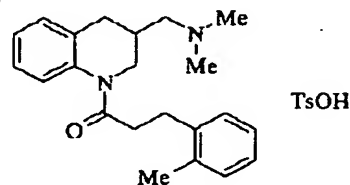
IR (KBr) : 1732, 1638, 1613, 1514, 1493, 1458, 1439, 1406, 1227, 1173, 833, 762  $\text{cm}^{-1}$ .

【0132】実施例12

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-

108

(2-メチルフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩  
【化 89】

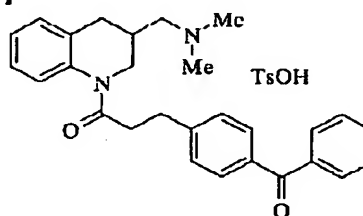


10 展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1

融点：188-190℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0133】実施例13

1-[3-(4-ベンゾイルフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩  
【化 90】

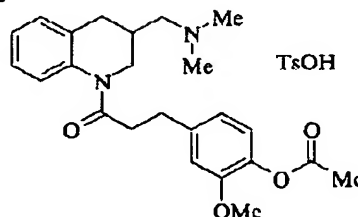


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：145-150℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0134】実施例14

30 1-[3-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩  
【化 91】



40

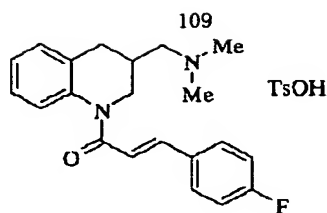
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1

融点：200-204℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0135】実施例15

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[(E)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩  
【化 92】

50

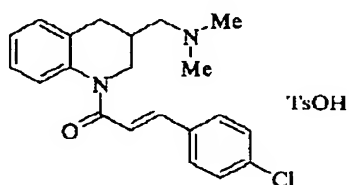


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1  
融点：171～172℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0136】実施例16

1-[(E)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化93】

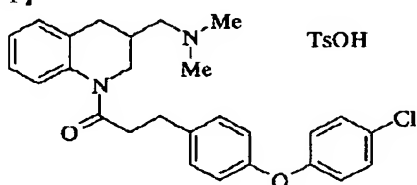


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1  
融点：165～166℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0137】実施例17

1-[3-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化94】

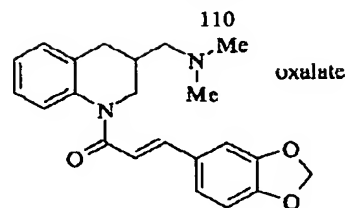


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1  
融点：167～168℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0138】実施例18

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[(E)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化95】

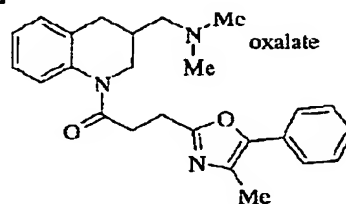


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1  
融点：94～96℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

10 【0139】実施例19

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-メチル-5-フェニルオキサゾール-2-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化96】

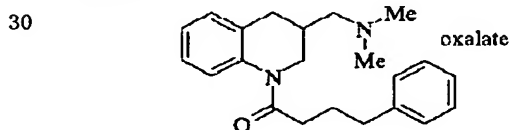


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1  
融点：129～130℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0140】実施例20

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-(4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化97】

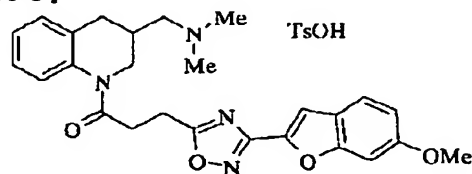


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1  
融点：60～62℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0141】実施例21

1-[3-[3-(6-メトキシ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化98】



111

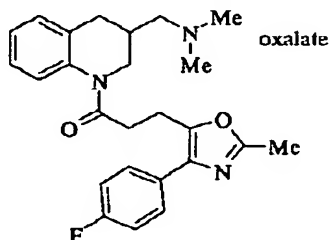
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

融点：108-109℃（再結晶溶媒：エタノール／酢酸エチル）。

## 【0142】実施例22

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔4-（4-フルオロフェニル）-2-メチルオキサゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

## 【化99】



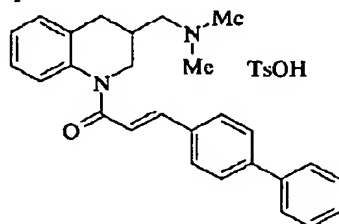
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

融点：120-122℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0143】実施例23

1-〔3-〔4-ビフェニリル〕プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化100】



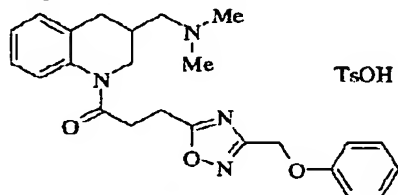
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

融点：180-182℃（再結晶溶媒：エタノール／酢酸エチル）。

## 【0144】実施例24

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔3-（フェノキシメチル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化101】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

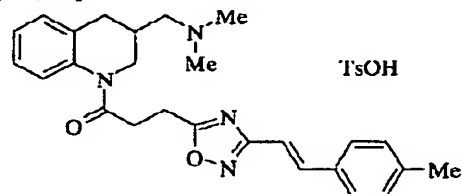
融点：146-147℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

112

## 【0145】実施例25

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔3-〔（E）-2-（4-メチルフェニル）エテンル〕-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化102】



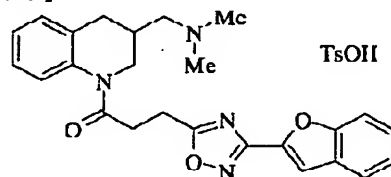
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

融点：126-128℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0146】実施例26

1-〔3-〔3-（2-ベンゾフラニル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化103】



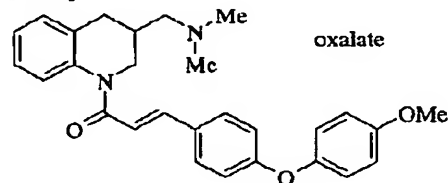
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

融点：108-110℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0147】実施例27

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（E）-〔4-（4-メトキシフェノキシ）フェニル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

## 【化104】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

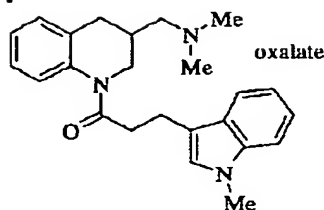
融点：140-143℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0148】実施例28

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-（1-メチルインドール-3-イル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

113

【化105】



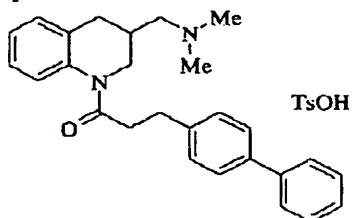
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

融点：128～129℃（再結晶溶媒：THF／酢酸エチル）。

【0149】実施例29

1- [3- (4-ピフェニル) プロパノイル] -3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化106】



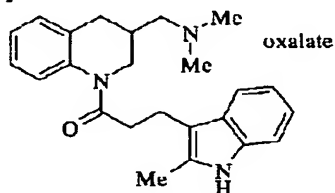
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1

融点：111～112℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0150】実施例30

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [3- (2-メチルインドール-3-イル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化107】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

融点：90～94℃（再結晶溶媒：メタノール／ジエチルエーテル）。

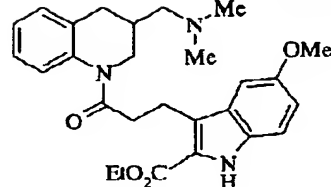
【0151】実施例31

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [3- (2-エトキシカルボニル-5-メトキシインドール-3-イル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化108】

114

oxalate



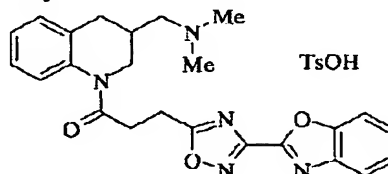
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

融点：154～158℃（再結晶溶媒：アセトニトリル／THF／ジエチルエーテル）。

【0152】実施例32

1- [3- [3- (2-ベンズオキサゾリル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化109】



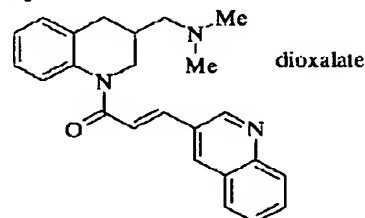
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

融点：109～111℃（再結晶溶媒：エタノール／THF／ジエチルエーテル）。

【0153】実施例33

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [3- (E) - (3-キノリニル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2シュウ酸塩

【化110】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

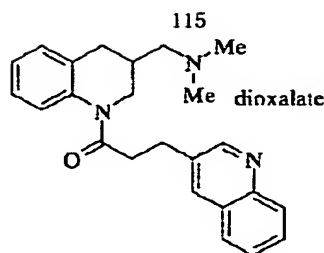
40 非晶状粉末

IR (KBr) : 1719, 1701, 1597, 1493, 1400, 1203, 1111, 966, 764, 721, 588 cm<sup>-1</sup>.

【0154】実施例34

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [3- (3-キノリニル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2シュウ酸塩

【化111】

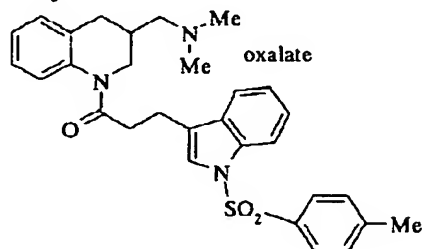


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1  
融点：100～101℃（再結晶溶媒：メタノール／THF／ジエチルエーテル）。

## 【0155】実施例35

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔1-（4-メチルフェニルスルホニル）インドール-3-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

## 【化112】



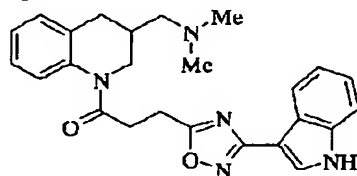
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1  
非晶状粉末

IR (KBr) : 1719, 1649, 1493, 1449, 1402, 1364, 1279, 1173, 1121, 1098, 974, 814, 762, 747, 721, 669, 596, 578, 538 cm<sup>-1</sup>.

## 【0156】実施例36

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔3-（3-インドリル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン

## 【化113】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル／メタノール＝10／1

融点：156～157℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

## 【0157】実施例37

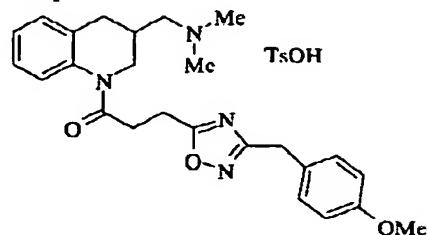
3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔3-（4-メトキシフェニル）メチル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，

10

116

2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化114】



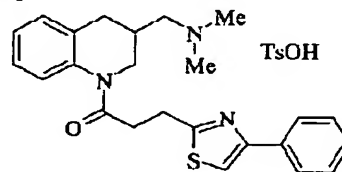
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／1

融点：143～144℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0158】実施例38

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔4-フェニルチアゾール-2-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化115】



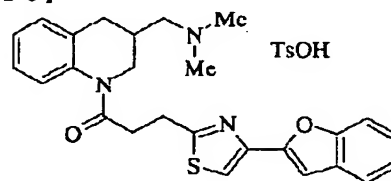
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1

融点：153～155℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0159】実施例39

1-〔3-〔4-（2-ベンゾフランニル）チアゾール-2-イル〕プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化116】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1

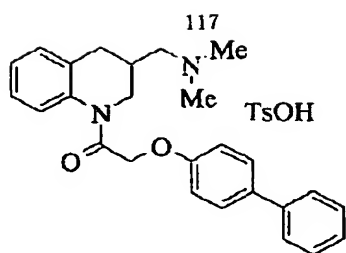
融点：149～151℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

## 【0160】実施例40

1-（4-ビフェニルオキシ）アセチル-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化117】

50



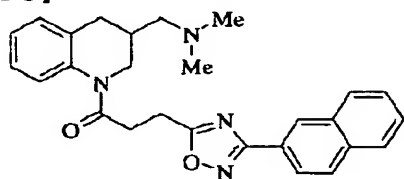
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：151～152℃（再結晶溶媒：エタノール／ジエチルエーテル）。

【0161】実施例41

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔3-（2-ナフチル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン

【化118】



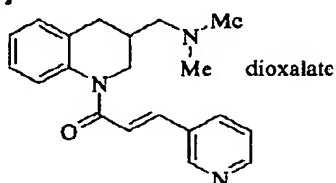
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：94～95℃（再結晶溶媒：ジエチルエーテル）。

【0162】実施例42

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔（E）-3-（3-ピリジル）プロペノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン 2シユウ酸塩

【化119】



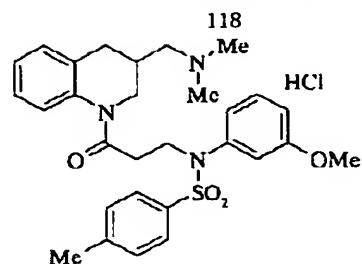
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

融点：155～157℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0163】実施例43

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔N-（3-メトキシフェニル）-N-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化120】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1

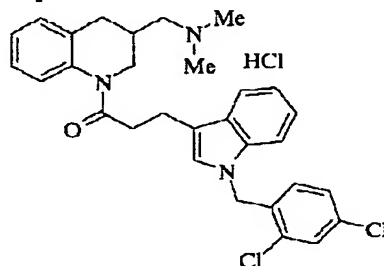
非晶状粉末

10 IR (KBr) : 1649, 1601, 1491, 1402, 1343, 1159, 1092, 1038, 947, 814, 766, 693, 656, 575, 548 cm<sup>-1</sup>.

【0164】実施例44

1-〔3-〔1-（2，4-ジクロロフェニル）メチルインドール-3-イル〕プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化121】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

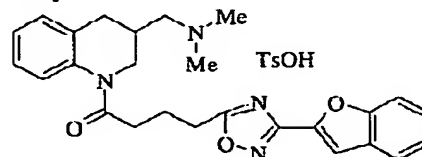
30 非晶状粉末

IR (KBr) : 1647, 1584, 1491, 1466, 1387, 1196, 1181, 1100, 1049, 1013, 959, 833, 743 cm<sup>-1</sup>.

【0165】実施例45

1-〔4-〔3-（2-ベンゾフラニル）-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル〕ブタノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化122】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：131～132℃（再結晶溶媒：／ジエチルエーテル）。

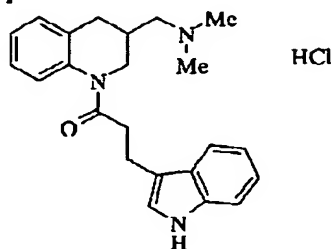
【0166】実施例46

50 3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-



119

(3-インドリル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロキノリン 塩酸塩  
【化123】



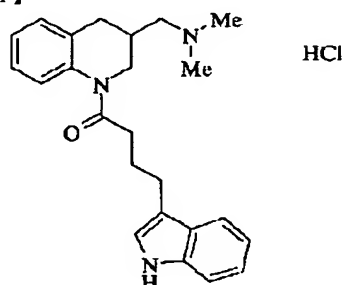
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1  
非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.94-2.32 (3H, m),  
2.19 (6H, s), 2.60-3.34 (7H,  
m), 3.90-4.07 (1H, m), 6.92-  
7.21 (7H, m), 7.33 (1H, d),  
7.42-7.53 (1H, m), 7.99 (1H,  
br).

【0167】実施例47

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[4-(  
3-インドリル)ブタノイル]-1,2,3,4-テ  
トラヒドロキノリン 塩酸塩

【化124】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1  
非晶状粉末

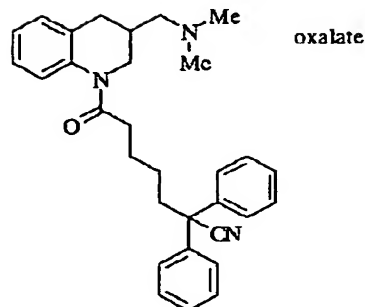
IR (KBr) : 3241, 2938, 2676, 16  
47, 1491, 1458, 1397, 747  $\text{cm}^{-1}$ .

【0168】実施例48

1-(6-シアノ-6,6-ジフェニルヘキサノイル)-  
3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,  
3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化125】

120



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

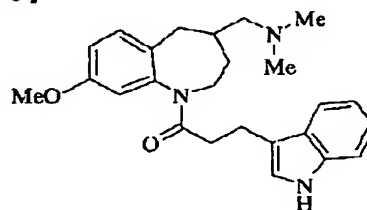
非晶状粉末

IR (KBr) : 3036, 2938, 2868, 16  
55, 1491, 1395, 1192, 1179, 75  
8, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

【0169】実施例49

4-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(  
インドール-3-イル)プロパノイル]-8-メトキ  
シー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズ  
アゼピン

【化126】



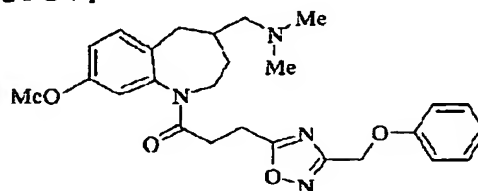
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1

融点：167-168℃ (再結晶溶媒：酢酸エチル／ジ  
エチルエーテル).

【0170】実施例50

4-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-8-メトキシ  
-1-[3-[3-(フェノキシメチル)-1,2,4-  
オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-2,  
3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化127】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1

油状物

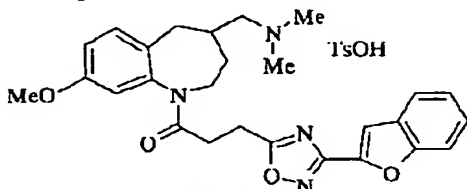
IR (KBr) : 1655, 1611, 1599, 15  
80, 1443, 1406, 1360, 1346, 12  
92, 1230, 1217, 1163, 1038, 85  
8, 845, 826, 756, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

【0171】実施例51

121

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-  
-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -4-  
(N, N-ジメチルアミノ) メチル-8-メトキシ-  
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
ピン p-トルエンスルホン酸塩

【化128】

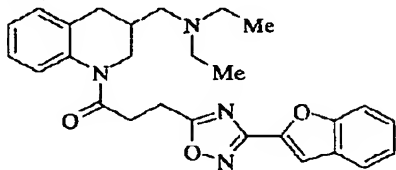


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1  
融点：182～184℃（再結晶溶媒：エタノール／T  
HF／ジエチルエーテル）。

【0172】実施例52

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-  
-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3-  
(N, N-ジエチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロキノリン

【化129】



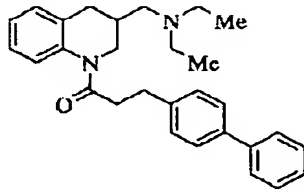
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1  
油状物

<sup>1</sup>H-NMR δ：0.97 (6H, t), 2.1-  
2.6 (8H, m), 2.92 (1H, dd),  
3.0-3.5 (5H, m), 3.95-4.15  
(1H, m), 7.05-7.5 (7H, m),  
7.61 (1H, d), 7.67 (1H, d)。

【0173】実施例53

1- [3- (4-ビフェニル) プロパノイル] -3-  
(N, N-ジエチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロキノリン

【化130】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1  
油状物

<sup>1</sup>H-NMR δ：0.97 (6H, t), 2.1-  
2.6 (8H, m), 2.47 (4H, q), 2.  
92 (1H, dd), 3.0-3.5 (5H, m), 50

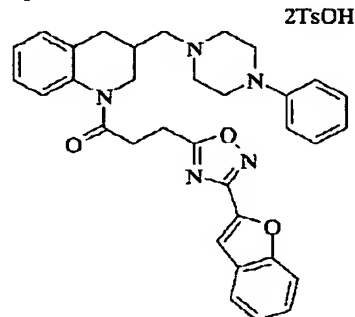
122

3.95-4.15 (1H, m), 7.05-7.  
5 (7H, m), 7.61 (1H, d), 7.67  
(1H, d)。

【0174】実施例54

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-  
-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3-  
(4-フェニルピペラジーン-1-イル) メチル-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2p-トルエンス  
ルホン酸塩

10 【化131】



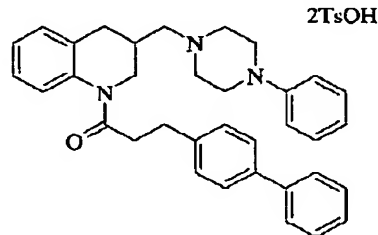
20

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1  
融点：83～85℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエ  
ーテル）。

【0175】実施例55

1- [3- (4-ビフェニル) プロパノイル] -3-  
(4-フェニルピペラジーン-1-イル) メチル-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2p-トルエンス  
ルホン酸塩

【化132】



30

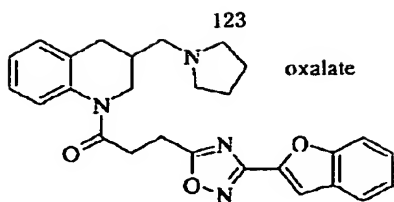
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1～5／1  
融点：176～179℃（再結晶溶媒：THF／ジエチ  
ルエーテル）。

【0176】実施例56

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-  
-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3-  
(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化133】

50



原料化合物：参考例 10 の化合物および参考例 47 の化合物

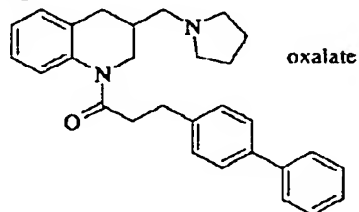
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1

融点：190～192℃（再結晶溶媒：THF／エタノール／ジエチルエーテル）。

【0177】実施例 57

1- [3- (4-ビフェニリル) プロパノイル] -3- (ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化134】



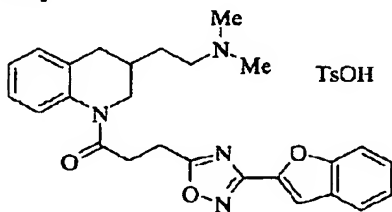
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1

融点：156～158℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0178】実施例 58

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化135】



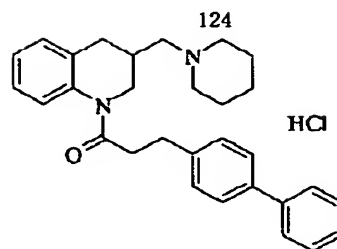
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

融点：133～135℃（再結晶溶媒：エタノール／IPE）。

【0179】実施例 59

1- [3- (4-ビフェニリル) プロパノイル] -3- ピペリジノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化136】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

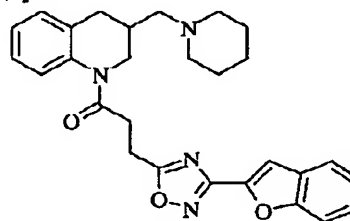
非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR δ：1.1～1.8 (6H, m), 1.9～2.5 (7H, m), 2.6～3.0 (6H, m), 3.1～3.4 (1H, m), 3.8～4.0 (1H, m), 7.05～7.6 (13H, m)。

【0180】実施例 60

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-ピペリジノメチルキノリン

【化137】



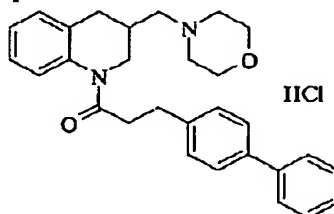
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2：1

融点：124～128℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）。

30 【0181】実施例 61

1- [3- (4-ビフェニリル) プロパノイル] -3- モルホリノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化138】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR δ：2.1～2.5 (8H, m), 2.6～3.4 (5H, m), 3.2～3.6 (1H, m), 3.5～3.9 (4H, m), 3.8～4.1 (1H, m), 7.05～7.6 (13H, m)。

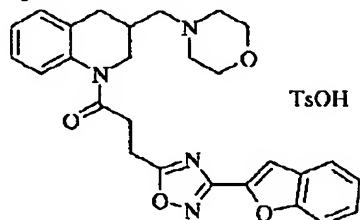
【0182】実施例 62

1- [3- [3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3-

125

モルホリノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化139】



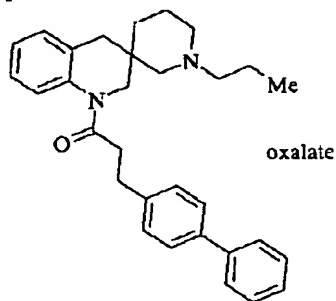
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

融点：189-194℃（再結晶溶媒：メタノール）.

【0183】実施例63

1'-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1-プロピルスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン] シュウ酸塩

【化140】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

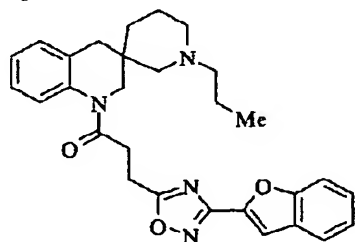
非晶状粉末

IR (KBr) : 3027, 2969, 2940, 2830, 78, 1655, 1491, 1397, 762, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

【0184】実施例64

1'-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1-プロピルスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン]

【化141】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

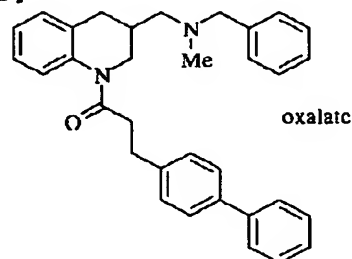
融点：133-135℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）.

【0185】実施例65

126

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化142】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

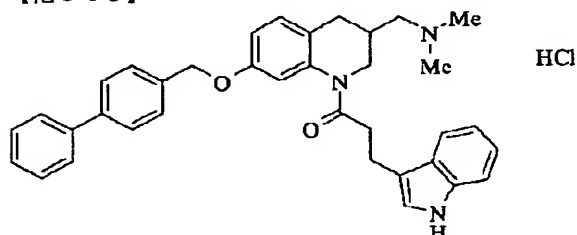
非晶状粉末

IR (KBr) : 3027, 1721, 1655, 1491, 1385, 1196, 924, 829, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

【0186】実施例66

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3-インドリル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化143】



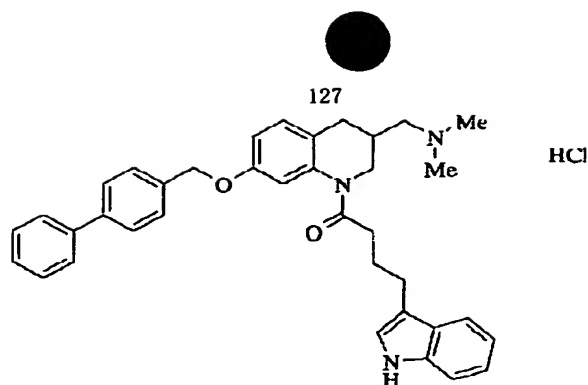
非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.85-2.20 (4H, m), 2.17 (6H, s), 2.50-2.95 (3H, m), 3.05-3.30 (3H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.74 (1H, dd), 6.84-7.18 (5H, m), 7.22-7.64 (11H, m), 8.16 (1H, br).

40 【0187】実施例67

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[4-(3-インドリル)ブチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化144】



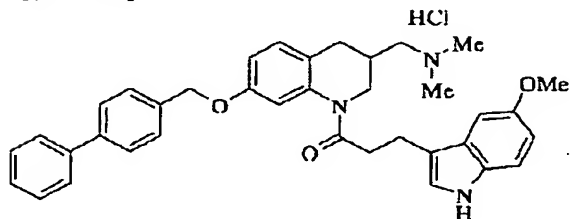
非晶状粉末

$^1\text{H-NMR } \delta$ : 1.80-2.20 (6H, m), 2.15 (6H, s), 2.50-2.95 (3H, m), 3.05-3.30 (3H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.70-7.18 (6H, m), 7.22-7.64 (11H, m), 8.20 (1H, br).

## 【0188】実施例68

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化145】



非晶状粉末

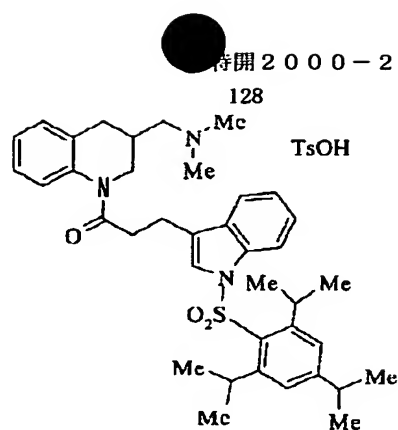
$^1\text{H-NMR } \delta$ : 1.80-2.20 (4H, m), 2.16 (6H, s), 2.50-2.95 (3H, m), 3.05-3.30 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.90-4.05 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.70-7.64 (17H, m), 8.26 (1H, br).

## 【0189】実施例69

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[1-(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)インドール-3-イル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化146】

10



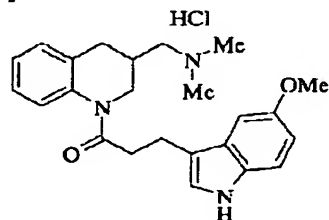
3-[1-(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)インドール-3-イル]プロピオン酸(683.4mg)とトリエチルアミン(0.32ml)のTHF(10ml)溶液にクロロ炭酸エチル(184.5mg)を0℃で滴下した。反応液を0℃で30分間攪拌後、N,N-ジメチル-N-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリニル)メチル]アミン(190.3mg)のTHF/アセトニトリル(2ml/20ml)溶液を滴下した。反応液を40℃で終夜攪拌後、濃縮した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1)で精製し、p-トルエンスルホン酸塩に変換後、THF/ジエチルエーテルから再結晶し標題化合物(606.0mg)を得た。

融点: 122-125℃.

## 【0190】実施例70

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化147】



実施例67と同様にして、標題化合物を得た。

展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2

非晶状粉末

IR (KBr): 1636, 1582, 1458, 1400, 1219, 1177, 1063, 1028, 802, 762  $\text{cm}^{-1}$ .

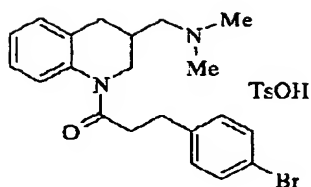
## 【0191】実施例71

1-[3-(4-プロモフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

50

129

【化 148】



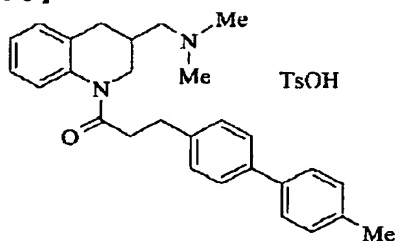
3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 (2.098 g) の THF 溶液 (20 ml) に 0℃ で塩化オキサリル (0.92 ml) および DMF (2 滴) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌後、濃縮した。残さの THF 溶液 (10 ml) を 3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1.321 g) およびトリエチルアミン (1.5 ml) の THF 溶液 (20 ml) に 0℃ で滴下した。反応液を 0℃ で 30 分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製した。残さのエタノール溶液 (20 ml) に p-トルエンスルホン酸・一水和物 (1.263 g) のエタノール溶液 (10 ml) を加えた後、濃縮した。得られた粗結晶をエタノール/酢酸エチルより再結晶し、標題化合物 (3.130 g) を得た。

融点: 182-187℃.

【0192】実施例 72

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[(4-メチルフェニル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化 149】



1-[3-(4-ブロモフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩 (400 mg) のトルエン (10 ml)、エタノール (1.25 ml) 懸濁液に 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.25 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。4-メチルベンゼンボロン酸 (123 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (24 mg) を加え、反応液をアルゴン雰囲気下 14 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラム

10

クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1) で精製し、さらに p-トルエンスルホン酸塩とし、酢酸エチルより再結晶して標題化合物 (296 mg) を得た。

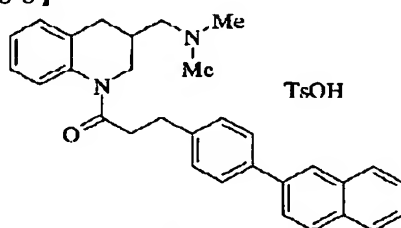
融点: 107-108℃.

【0193】以下の実施例 73~76 の化合物は、各実施例に記載した展開溶媒を用いて、実施例 72 と同様に合成した。

実施例 73

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[4-(2-ナフチル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化 150】



20

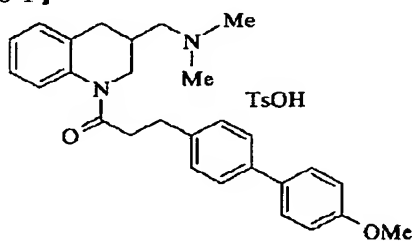
展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1

融点: 152-153℃ (再結晶溶媒: エタノール/酢酸エチル).

【0194】実施例 74

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[4-(メトキシフェニル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

30 【化 151】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1

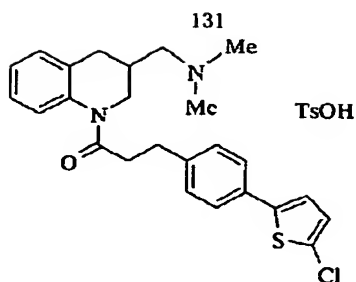
融点: 93-95℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル).

【0195】実施例 75

1-[3-[4-(2-クロロチオフェン-5-イル)フェニル]プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化 152】

50



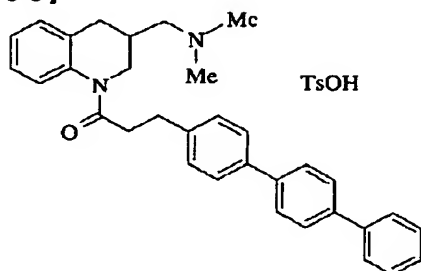
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／1～5／1

融点：130.5～132.5℃（再結晶溶媒：酢酸エチル）。

【0196】実施例76

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔4-（4-ピフェニル）フェニル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化153】



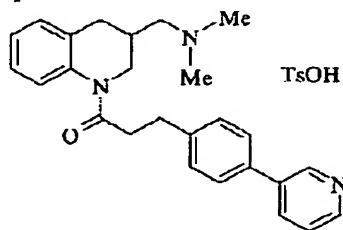
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～2／1

融点：186～188℃（再結晶溶媒：エタノール／酢酸エチル）。

【0197】実施例77

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1-〔3-〔4-（3-ピリジル）フェニル〕プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化154】



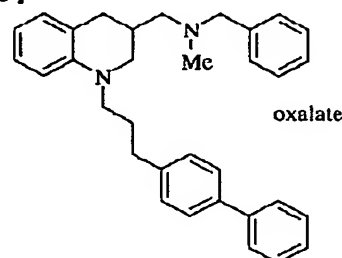
1-〔3-（4-プロモフェニル）プロパノイル〕-3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩（400mg）のトルエン（10ml）、エタノール（1.25ml）懸濁液に2M炭酸ナトリウム水溶液（1.25ml）を加え室温で10分間攪拌した。ジエチル（3-ピリジル）ボラン（154mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（24mg）を加

え、反応液をアルゴン雰囲気下14時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～2／1）で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール／ジイソプロピルエーテルより再結晶して標題化合物（250mg）を得た。融点：98～101℃。

【0198】実施例78

3-（N-ベンジル-N-メチルアミノ）メチル-1-〔3-（4-ピフェニル）プロピル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化155】

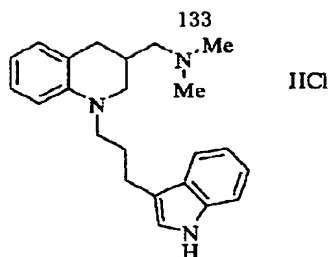


3-（N-ベンジル-N-メチルアミノ）メチル-1-〔3-（4-ピフェニル）プロパノイル〕-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩（0.800g）をフリー体としTHF（5ml）に溶解した。反応液に1Mボラン-THF錯塩（3ml）を加え、反応液を30分間加熱還流した後、放冷した。反応液に水（0.5ml）および6N塩酸（2ml）を加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウムを加え塩基性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／50）で精製した。残さのメタノール溶液（10ml）にシュウ酸・二水和物（149mg）のメタノール溶液（3ml）を加えた後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取り、標題化合物（3.130g）を非晶状粉末として得た。

【0199】実施例79

3-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-1，2，3，4-テトラヒドロ-1-〔3-（3-インドリル）プロピル〕キノリン 塩酸塩

【化156】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

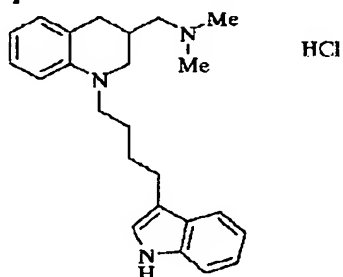
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

融点：152－156℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル）。

【0200】実施例 80

3－（N，N－ジメチルアミノ）メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－1－[4－（3－インドリル）ブチル]キノリン 塩酸塩

【化157】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

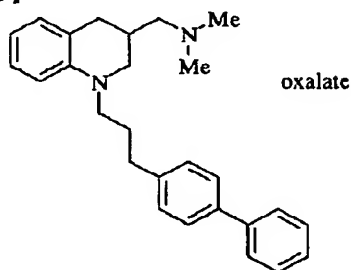
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

<sup>1</sup>H-NMR δ：1.52－1.86（4H，m），2.48－2.70（3H，m），2.59（6H，s），2.72－2.86（3H，m），2.88－3.18（2H，m），3.28（2H，t），3.45（1H，d），6.46－6.68（2H，m），6.90－7.24（5H，m），7.36（1H，d），7.61（1H，d），7.94（1H，br）。

【0201】実施例 81

1－[3－（4－ビフェニル）プロピル]－3－（N，N－ジメチルアミノ）メチル－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化158】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

134

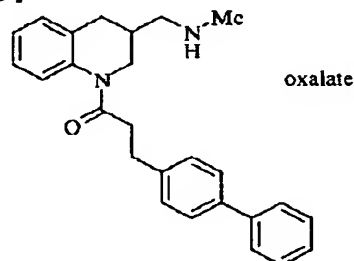
展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10

融点：144℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル）。

【0202】実施例 82

1－[3－（4－ビフェニル）プロパノイル]－1，2，3，4－テトラヒドロ－3－（N－メチルアミノ）メチルキノリン シュウ酸塩

【化159】



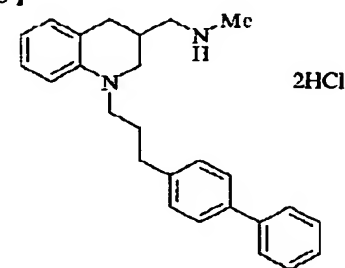
3－（N－ベンジル－N－メチルアミノ）メチル－1－[3－（4－ビフェニル）プロパノイル]－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン（0.302 g）のメタノール溶液（10 ml）に10％パラジウム－炭素（64 mg）を加え、室温、常圧で3時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製した。残さのメタノール溶液（5 ml）にシュウ酸・二水和物（42 mg）のメタノール溶液（2 ml）を加えた後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物（3.130 g）を非晶状粉末として得た。

IR（KBr）：3058，3029，2840，1655，1489，1379，762，696 cm<sup>-1</sup>。

【0203】実施例 83

1－[3－（4－ビフェニル）プロピル]－1，2，3，4－テトラヒドロ－3－（N－メチルアミノ）メチルキノリン 二塩酸塩

【化160】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1

IR（KBr）：2949，2735，2118，1732，1485，1468，1252，1044，777，743 cm<sup>-1</sup>。

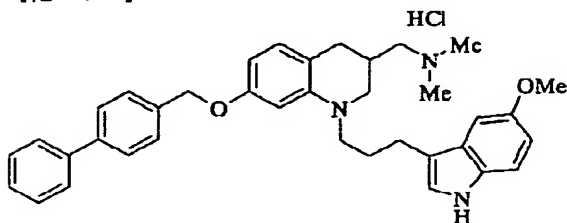
50 【0204】実施例 84



135

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化161】



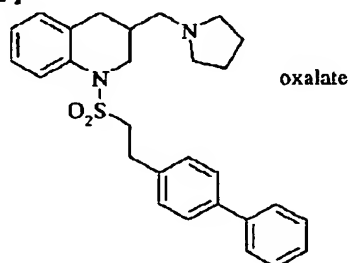
実施例78と同様にして標題化合物を得た。

融点：202-203℃（再結晶溶媒：メタノール/IE）。

【0205】実施例85

1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化162】



(1) 2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリド

2-(4-ビフェニル)エチルチオシアナート(0.5g)を水(15ml)および酢酸(15ml)に懸たくした。反応液に氷冷下、塩素ガスを吹き込み、10分後、酢酸エチル(20ml)を加えた。反応液に室温で50分間塩素ガスを吹き込んだ。反応液にトルエンを加え、有機層を分離した。有機層を10%炭酸カリウム水で2回洗浄後、乾燥、濃縮し、2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリドの粗生成物(0.7g)を得た。

(2) 1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(450mg)およびトリエチルアミン(0.44ml)のアセトニトリル(20ml)溶液に、0℃で2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリド(0.7g)のアセトニトリル(20ml)溶液を滴下した。室温で3時間攪拌後、2日間放置した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

20

30

40

50

136

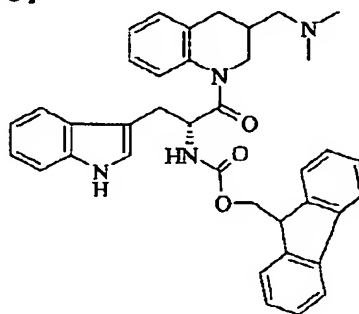
し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製し、さらにシュウ酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(267mg)を得た。

融点：115-118℃。

【0206】実施例86

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオレニルメトキシ)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化163】



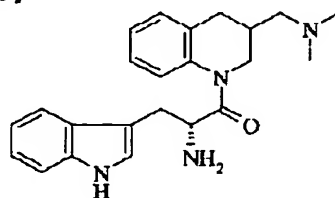
N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(289mg)およびDMF(0.03ml)のTHF(15ml)溶液にオキサリクロリド(0.48ml)を0℃で滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(10ml)に溶かし、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(298mg)の酢酸エチル(15ml)溶液および飽和重曹水(10ml)の混合液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1）で精製し、標題化合物(797mg)を得た。

IR(KBr)： 3295, 2971, 1707, 1647, 1491, 1233, 760, 741 cm<sup>-1</sup>。

【0207】実施例87

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化164】



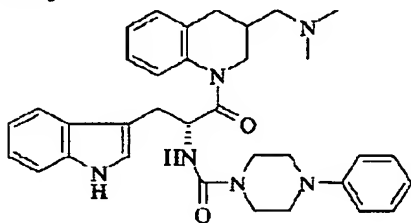
137

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー  
1- [2- (R) - (9-フルオレニルメトキシ) カル  
ボニルアミノ-3- (インドール-3-イル) プロパノ  
イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (0.  
797 g) のメタノール溶液 (10 ml) に室温でピペ  
リジン (0.66 ml) を加えた。反応液を室温で18  
時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマト  
グラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/メタノール=10  
/1) で精製し、標題化合物 (0.382 g) を得た。  
IR (KBr): 3281, 2938, 1647, 1582, 1493, 1458, 1240, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0208】実施例88

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー  
1- [3- (インドール-3-イル) -2- [(R) -  
(4-フェニルピペラジン-1-イル) カルボニルアミ  
ノ] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ  
リン

## 【化165】



1- [2- (R) - アミノ-3- (インドール-3-イル)  
プロパノイル] -3- (R, S) - (N, N-ジメ  
チルアミノ) メチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ  
リン (99 mg) およびN-エチルジイソプロピルア  
ミン (0.1 ml) のTHF溶液 (5 ml) に炭酸N,  
N秩ジスクシンイミジル (45 mg) を加えた。室温  
で2時間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン (6  
8 mg) およびN-エチルジイソプロピルアミン (0.  
1 ml) のTHF溶液 (3 ml) を加えた。反応液を室  
温でさらに3時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカ  
ラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精  
製し、標題化合物 (0.134 g) を非晶状粉末として得  
た。

IR (KBr): 3297, 2820, 1630, 1493, 1233, 760, 743  $\text{cm}^{-1}$

【0209】以下の実施例化合物89および90は実施  
例88と同様の方法で製造した。

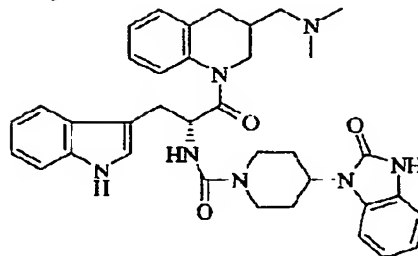
## 実施例89

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー  
1- [3- (インドール-3-イル) -2- [(R) -  
4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイ  
ミダゾール-1-イル) ピペリジノカルボニルアミノ]  
プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

138

リン

## 【化166】

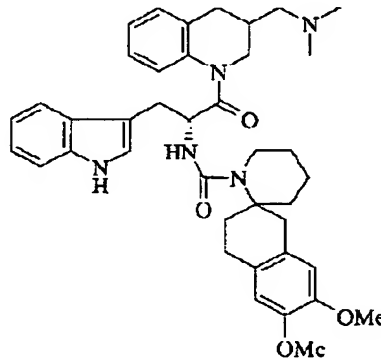


IR (KBr): 3258, 2940, 1692, 1630, 1487, 756, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0210】実施例90

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー  
1- [2- (R) - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2, 2'-ピ  
ペリジン] -1'-イル) カルボニルアミノ-3- (イン  
ドール-3-イル) プロパノイル] -1, 2, 3,  
4-テトラヒドロキノリン

## 【化167】

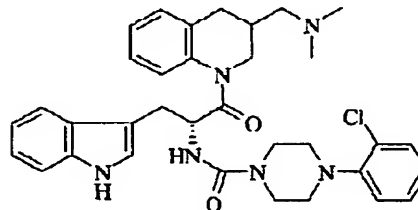


IR (KBr): 3299, 2934, 1638, 1514, 1256, 1115, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0211】実施例91

1- [2- (R) - [4- (2-クロロフェニル) ピペ  
ラジン-1-イル] カルボニルアミノ-3- (R, S)  
- (N, N-ジメチルアミノ) メチルー3- (インド  
ール-3-イル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロキノリン

## 【化168】



1- [2- (R) - アミノ-3- (インドール-3-イ

139

ル) プロパノイル] - 3 - (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (150 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸N, N-ジスクシンイミジル (102 mg) と、N-エチルジイソプロピルアミン (0.14 ml) を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-(2-クロロフェニル) ピペラジン (78 mg)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.07 ml) のアセトニトリル (1 ml) 溶液を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1) で精製し、標題化合物 (158 mg) を非晶状粉末として得た。

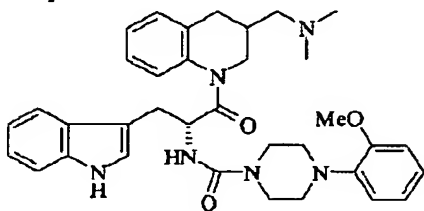
IR (KBr): 3267, 1635, 1230, 760, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

【0212】以下の実施例化合物92~97は実施例91と同様の方法で製造した。

#### 実施例92

3-(R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) - 2-[(R) - [4-(2-メトキシ) フェニルピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] プロパノイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化169】



1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (165 mg) を非晶状粉末として得た。

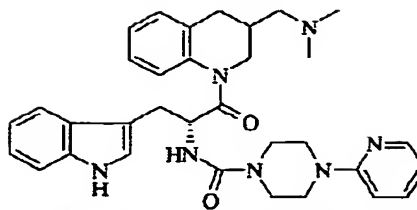
IR (KBr): 3265, 1635, 1498, 1240, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

【0213】実施例93

3-(R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) - 2-[(R) - [4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] プロパノイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化170】

140



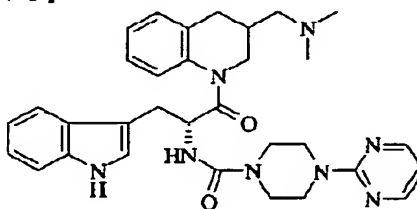
1-(2-ピリジル) ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製し、標題化合物 (190 mg) を非晶状粉末として得た。

IR (KBr): 3265, 1635, 1491, 1437, 1240, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

【0214】実施例94

3-(R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) - 2-[(R) - [4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] プロパノイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化171】



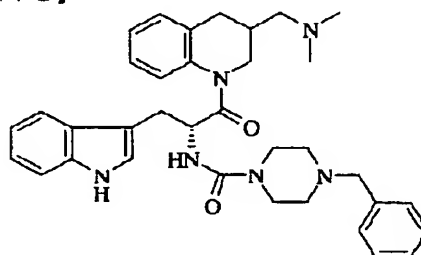
1-(2-ピリミジニル) ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製し、標題化合物 (175 mg) を非晶状粉末として得た。

IR (KBr): 3265, 1635, 1585, 1494, 1248, 983  $\text{cm}^{-1}$ .

【0215】実施例95

1-[2-(R) - (4-ベンジルピペラジン-1-イル) カルボニルアミノ-3-(R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-3-(インドール-3-イル) プロパノイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化172】



50 1-ベンジルピペラジンを用いて同様に処理し、生成物

141

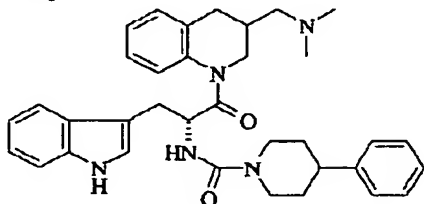
をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝1／1～酢酸エチル）で精製し、標題化合物（115mg）を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3263, 1635, 1491, 1234, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0216】実施例96

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー1- [3- (インドール-3-イル) -2- (R) - [ (4-フェニルピペリジノ) カルボニルアミノ] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

## 【化173】



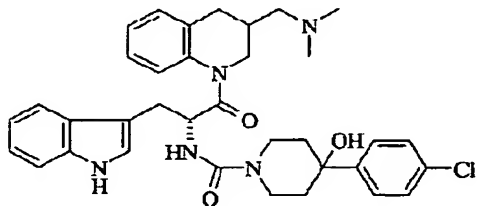
4-フェニルピペリジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝1／2～2／1）で精製し、標題化合物（120mg）を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3265, 1635, 1491, 1230, 758, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0217】実施例97

1- [2- (R) - [ [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] カルボニル] ] アミノ-3- (インドール-3-イル) プロパノイル] -3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

## 【化174】



4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝1／1～酢酸エチル／メタノール＝20／1）で精製し、標題化合物（200mg）を非晶状粉末として得た。

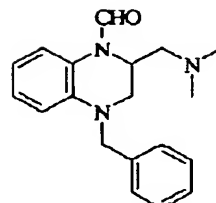
IR (KBr) : 3298, 1624, 1491, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0218】実施例98

4-ベンジル-2- (N, N-ジメチルアミノ) メチルー1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン

## 【化175】

142



4-ベンジル-N, N-ジメチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノキサリンカルボキサミド（1.33g）のTHF（30ml）溶液に氷冷下、ボラン-THF錯塩（1M THF溶液；21ml）を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、2時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に水（5ml）を加え10分間攪拌し、濃縮した。残さをメタノール（30ml）に溶解し6N塩酸（10ml）とともに1時間加熱還流した。反応液に氷冷下、3N水酸化ナトリウム水（20ml）を加えて中和後、濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮して、N- [ (4-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノキサリル) メチル] -N, N-ジメチルアミンの粗生成物を得た。（このものの3塩酸塩は168-172℃の融点を示した。）

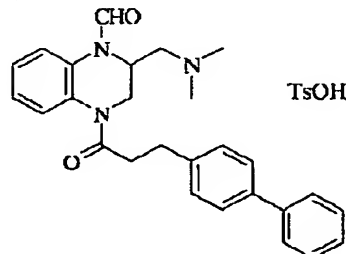
粗生成物をぎ酸（12ml）に溶解し、氷冷下、ぎ酸（1.4ml）と無水酢酸（2.8ml）の混合液（両者を混合後50℃で1時間攪拌したもの）を滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製した。得られた結晶をヘキサンで洗浄し標題化合物（1.16g）を得た。

融点：82～84℃.

## 【0219】実施例99

4- [3- (4-ビフェニル) プロパノイル] -2- (N, N-ジメチルアミノ) メチルー1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン p-トルエンスルホン酸塩

## 【化176】



4-ベンジル-2- (N, N-ジメチルアミノ) メチルー1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン（350mg）のメタノール（15ml）溶液に10%Pd-C（175mg）、濃塩酸（0.3ml）

143

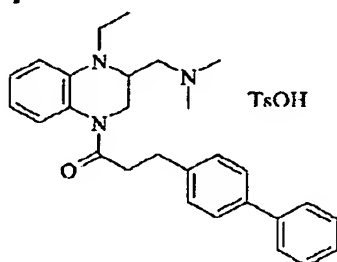
を加えた。反応液を室温、4.5気圧で2時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(190mg)を得た。3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(210mg)のTHF(5ml)溶液に氷冷下オギザリクロリド(0.1ml)を加え、さらにDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さをTHFに溶解し濃縮した。残さをTHF(5ml)に溶解し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(170mg)とトリエチルアミン(0.16ml)のTHF(5ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、p-トルエンスルホン酸塩とした後にメタノール/YPEで洗浄し標題化合物(220mg)を得た。

融点: 195~197℃.

#### 【0220】実施例100

4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン p-トルエンスルホン酸塩

#### 【化177】



3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(370mg)のTHF(7ml)溶液に氷冷下オギザリクロリド(0.18ml)を加えDMF(1滴)を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを再びTHFに溶解し濃縮した。残さをTHF(7ml)に溶解し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(3塩酸塩(450mg)から10%中和処理することにより得た)とトリエチルアミン(0.29ml)のTHF(7ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、p-トルエンスル

144

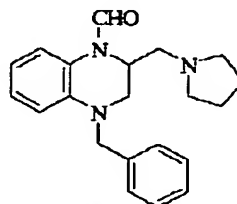
ホン酸塩とした後にYPEで洗浄し、標題化合物(620mg)を得た。

融点: 169~172℃.

#### 【0221】実施例101

4-ベンジル-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

#### 【化178】



1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノキサリノン(参考例70;1.05g)のTHF(20ml)溶液に氷冷下、ボラン-THF錯塩(1M-THF溶液;17ml)を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌した後、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に水(5ml)を加え10分間攪拌後、濃縮した。残さをメタノール(20ml)に溶解し6N-塩酸(6ml)とともに1時間加熱還流した。氷冷下3N-水酸化ナトリウム水(12ml)を反応液に加え中和後濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリンの粗生成物を得た。(このものの3塩酸塩は207~212℃の融点を示した。)

粗生成物をぎ酸(12ml)に溶解し、氷冷下ぎ酸(1.4ml)、無水酢酸(2.8ml)の混合液(混合後50℃で1時間攪拌したもの)を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。結晶をヘキサンで洗浄し標題化合物(800mg)を得た。

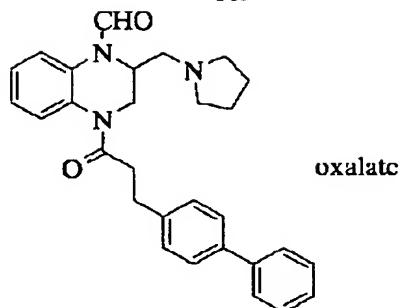
融点: 94~96℃.

#### 【0222】実施例102

4-(3-(4-ビフェニル)プロパノイル)-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン シュウ酸塩

#### 【化179】

145



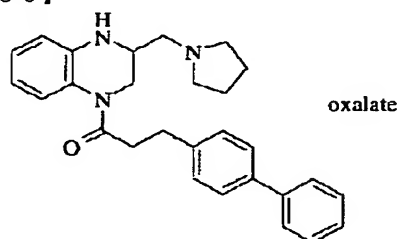
4-ベンジル-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (500 mg) のメタノール (25 ml) 溶液に 10% Pd-C (200 mg)、濃塩酸 (0.3 ml) を加えた。反応液を室温、4.5 気圧下で 2 時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに 10% 炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し 1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (360 mg) を得た。3-(4-ビフェニル)プロピオン酸 (410 mg) の THF (5 ml) 溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.19 ml) を加え DMF (1 滴) を加え室温で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残さを再び THF に溶解し濃縮した。残さを THF (7 ml) に溶解し、1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (360 mg) とトリエチルアミン (0.31 ml) の THF (7 ml) 溶液に、氷冷下滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、シュウ酸塩とした後に結晶を IPE で洗浄し標題化合物 (350 mg) を得た。

融点: 144~147℃.

#### 【0223】実施例 103

4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン シュウ酸塩

#### 【化180】



4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 50

146

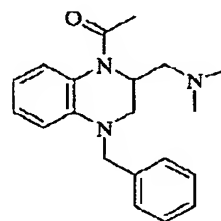
2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (320 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 4N 塩酸/酢酸エチル (2 ml) を加え 50℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さに 10% 炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、シュウ酸塩とし、得られた結晶をメタノール/IPE で洗浄し標題化合物 (250 mg) を得た。

10 融点: 196~198℃.

#### 【0224】実施例 104

1-アセチル-4-ベンジル-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン

#### 【化181】



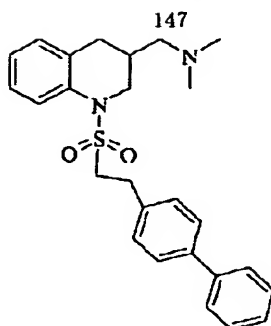
4-ベンジル-N,N-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キノキサリンカルボキサミド (1.5 g) の THF (20 ml) 溶液に氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯塩 (10M-THF 溶液; 5 ml) を加えた。反応液を室温で 1 時間撹拌後 50℃ で 18 時間撹拌後、濃縮した。残さをメタノール (30 ml) に溶かし、6N 塩酸 (10 ml) とともに 50℃ で 20 時間撹拌した。反応液を濃縮後、残さをピリジン (10 ml) に溶かした。反応液に無水酢酸 (0.5 ml) を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製 (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) し、標題化合物 (0.6 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 2.2-2.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.4-4.6 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 6.5-6.7 (2H, m), 6.9-7.1 (1H, m), 7.2-7.4 (7H, m).

#### 【0225】実施例 105

1-[2-(4-ビフェニル)エチル]スルホニル-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

#### 【化182】



3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(0.24g)のTHF溶液に氷冷下LDA(1.9M/THF、1.2ml)を滴下した。氷冷下で30分間攪拌後、反応液に4-ビフェニルメチルプロミド

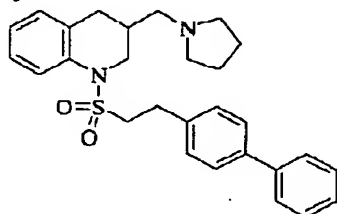
(0.16g)のTHF(1ml)溶液を加えた。室温で3時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒;酢酸エチル)し、さらにヘキサン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(30mg)を得た。

融点: 108-109℃.

#### 【0226】実施例106

1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

#### 【化183】



1-(メチルスルホニル)-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

(0.6g)のTHF(10ml)溶液をアルゴン気流下-15℃まで冷却した。反応液にLDA(1.9Mヘプタン溶液;2.15ml)を滴下した。反応液を室温まで昇温後、30分間攪拌した後、再び-15℃に冷却した。反応液に4-ビフェニルメチルプロミド

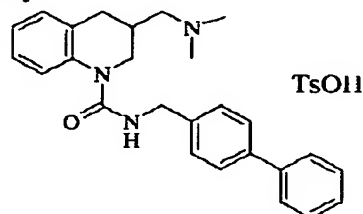
(0.4g)のTHF(2ml)溶液を滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌後、0℃まで昇温し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=10/1)とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製した。結晶をIPEで洗浄し標題化合物(28mg)を得た。

融点: 107-110℃.

#### 【0227】実施例107

1-N-(4-ビフェニル)メチルアミノカルボニル-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

#### 【化184】



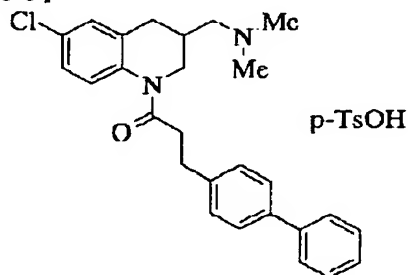
トリホスゲン(156mg)のジクロロメタン(4ml)溶液に氷冷下3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(300mg)、トリエチルアミン(0.44ml)のジクロロメタン(2ml)溶液を滴下した。反応液を40分間攪拌後、同温度で、4-ビフェニルメチルアミン(290mg)、トリエチルアミン(0.44ml)のジクロロメタン(3ml)溶液を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、p-トルエンスルホン酸塩とした後にエタノール-IPEから再結晶し標題化合物(310mg)を得た。

融点: 167-169℃.

#### 【0228】実施例108

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

#### 【化185】



3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(249mg)のTHF(10ml)溶液に0℃でオキサリルクロリド(0.11ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをTHF(5ml)に溶かし6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(202mg)とトリエチルアミン(0.19ml)のTHF(10ml)溶液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で

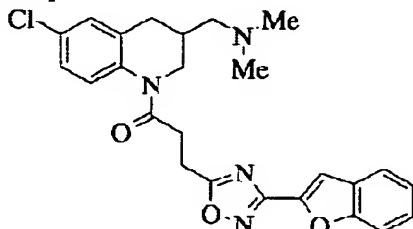
洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(466mg)を得た。

融点: 144-146°C.

【0229】実施例109

1-[3-[3-(2-ベンゾフランイル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化186】



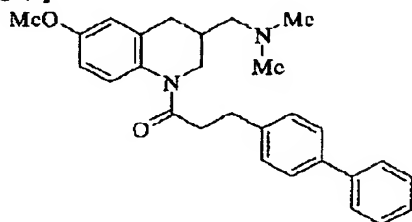
実施例108と同様の方法で合成した。

融点: 125-127°C(再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

【0230】実施例110

1-[3-(4-ビフェニリル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化187】



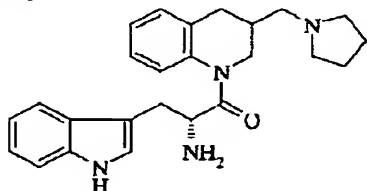
実施例1と同様の方法で合成した。

融点: 91-93°C(再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

【0231】実施例111

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化188】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(4.73g)およびDMF(0.1ml)のTHF(45ml)溶液にオキサリルクロリド(1.16ml)のTHF(15ml)溶液を0°Cで滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(30ml)に溶解し、3-(R,S)-(ピロリジン-1-イル)

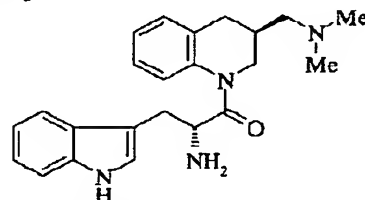
メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(800mg)の酢酸エチル(40ml)溶液および20%炭酸ナトリウム水溶液(40ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1:2~1:1)で精製し、濃縮した。残さをメタノール(60ml)に溶解し、ピペリジン(2ml)を加え室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮しアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1:2~酢酸エチル/メタノール=20:1)で精製し標題化合物(1.1g)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3287, 2924, 1651, 1582, 1491, 1236, 741 cm<sup>-1</sup>.

【0232】実施例112

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化189】



実施例111と同様の方法で合成した。

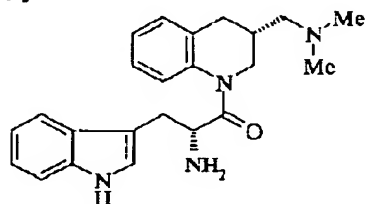
IR(KBr): 3279, 2932, 1647, 1580, 1493, 1236, 741 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -247° (C=0.347% メタノール).

【0233】実施例113

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化190】



40 実施例111と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3287, 2930, 1647, 1582, 1491, 1242, 743 cm<sup>-1</sup>.

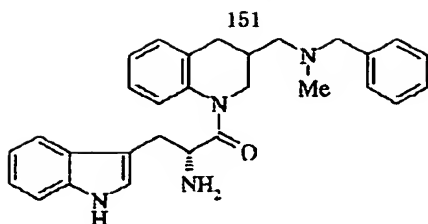
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -218° (C=0.345% メタノール).

【0234】実施例114

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化191】





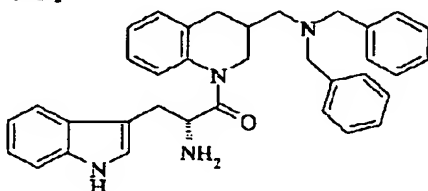
実施例 1 1 1 と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3285, 2934, 2791, 1651, 1491, 743, 700 cm<sup>-1</sup>

【0235】 实施例 115

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]  
-3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1,2,3,4-テト  
ラヒドロキノリン

【化 1 9 2】



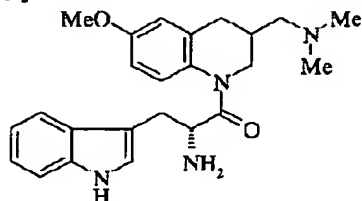
実施例 1 1 1 と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3287, 2930, 2797, 1645, 1493, 743, 700 cm<sup>-1</sup>

**【0236】** 实施例 116

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]  
-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,  
2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 1 9 3】



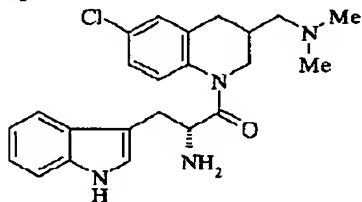
実施例 1 1 1 と同様の方法で合成した。

IR(KBr) : 3289, 2934, 1644, 1501, 1456, 1267, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0237】实施例117

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]  
-6-クロロ-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 1 9 4】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(5.887g)およびDMF(0.04ml)のTHF(30ml)溶液にオキ 50

## 152

サリクロロリド(1.5ml)のTHF溶液(5ml)を0℃で滴下した。反応液を0℃で1時間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(15ml)およびTHF(15ml)の混合溶液に溶かし、6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.030g)の酢酸エチル(30ml)溶液および飽和重曹水(20ml)の混合液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=1/1)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオレニルメトキシ)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.35g)を得た。このメタノール溶液(15ml)に室温でピペリジン(1.1ml)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(0.602g)を得た。

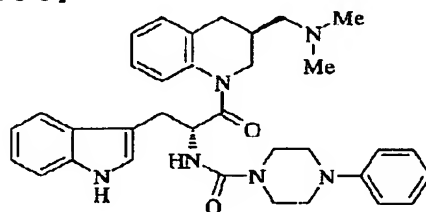
20 IR(KBr): 2938, 1647, 1487, 1458, 1096, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

【0238】以下の実施例化合物118～132は実施例91と同様の方法により合成した。

### 实施例 118

3- (R) - (N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 1 9 5】



IR(KBr): 3266, 2820, 1634, 1493, 1233, 760, 743 cm<sup>-1</sup>

$$[\alpha]_D^{20} = -158 \text{ (C=0.475\% メタノール).}$$

## 40 【0239】 实施例 119

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 1 9 6】


$$[\alpha]_D^{20} = -158 \text{ (C=0.432\% メタノール) .}$$

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

CN(C)CC1=CC=C2C(=C1)N(C(=O)N3C(=O)C(=O)N4C(=O)C(=O)N4C3=O)C(=O)N5C(=O)C(=O)N6C(=O)C(=O)N6C5=O
$$[\alpha]_D^{20} = -128 \text{ (C=0.505\% メタノール).}$$

3-(S)-(N,N-シメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

CN(C)[C@H]1c2ccccc2N1C(=O)[C@H](Cc3c[nH]c4ccccc34)NC(=O)N5CCN(C6C(=O)Nc7ccccc67)CC5
$$[\alpha]_D^{20} = -131 - (C=0.500\% \text{ メタノール}).$$

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

## 50



10  $[\alpha]_D^{20} = -152$ - (C=0.504% メタノール).

3-(S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

CN(C)C[C@H](C(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)C(=O)N3CCN(Cc4ccccc4)CC3)[C@@H](C(=O)N5C6=CC=CC=C6N(C)CC5)c7ccccc7
$$[\alpha]_D^{20} = -155 \text{ (C=0.498\% メタノール).}$$

3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

CN(Cc1ccccc1)Cc2c3ccccc2n3C(=O)[C@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)N6CCN(C7=CC=CC=C7)CC6

**【0245】** 实施例125

40 3-(R, S)-(N, N-ジベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

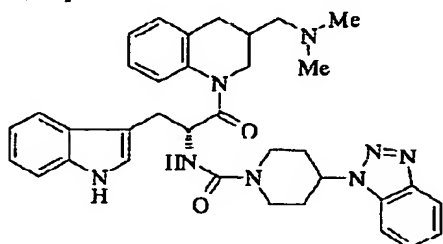
155

IR(KBr): 3281, 2922, 2813, 1636, 1493, 1233, 745 cm<sup>-1</sup>.

## 【0246】実施例126

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-(4-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

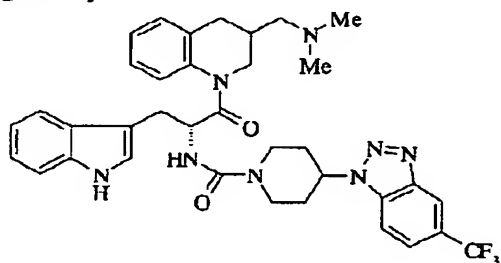
## 【化203】

IR(KBr): 3260, 2936, 1634, 1491, 1456, 1233, 745 cm<sup>-1</sup>.

## 【0247】実施例127

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-[5-(トリフルオロメチル)ベンゾトリアゾール-1-イル]ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

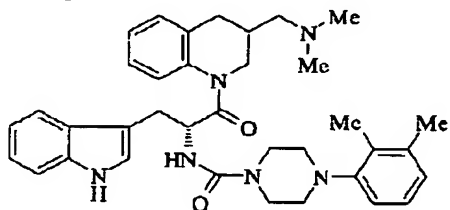
## 【化204】

IR(KBr): 2934, 1632, 1493, 1333, 1235, 1163, 1125 cm<sup>-1</sup>.

## 【0248】実施例128

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,3-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

## 【化205】

IR(KBr): 3263, 2971, 1632, 1491, 1456, 1235, 741 cm<sup>-1</sup>.

## 【0249】実施例129

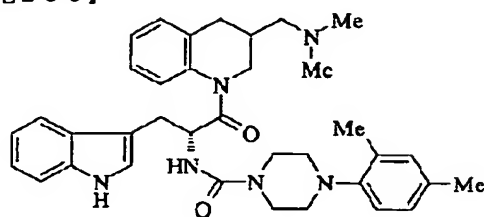
3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,4-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,

50

156

3,4-テトラヒドロキノリン

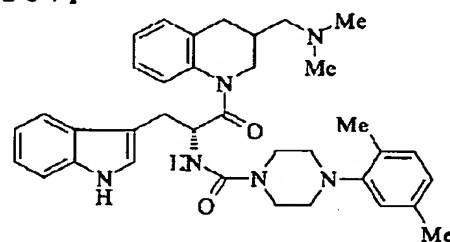
## 【化206】

10 IR(KBr): 3254, 2942, 1632, 1493, 1416, 1225, 741 cm<sup>-1</sup>.

## 【0250】実施例130

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,5-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

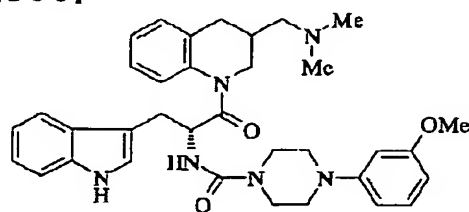
## 【化207】

IR(KBr): 3264, 2969, 1632, 1493, 1416, 1242, 741 cm<sup>-1</sup>.

## 【0251】実施例131

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-[4-(3-メトキシ)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

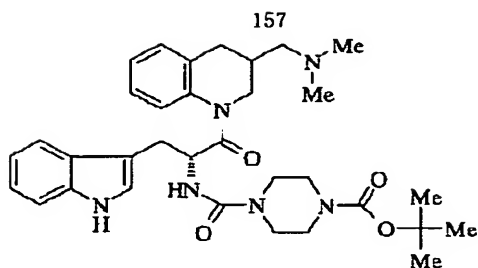
## 【化208】

IR(KBr): 3227, 2938, 1632, 1493, 1456, 1250, 1202 cm<sup>-1</sup>.

## 【0252】実施例132

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

## 【化209】

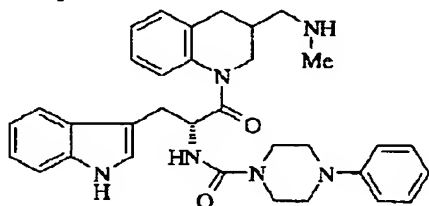


IR(KBr): 3316, 2975, 1698, 1634, 1416, 1238, 1169  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0253】実施例133

1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-3-(R,S)-(N-メチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

### 【化210】



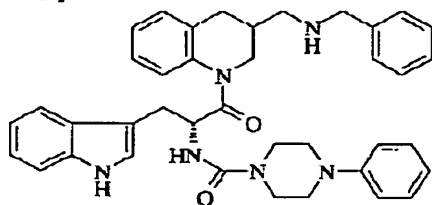
3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(400mg)のメタノール(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(50mg)と濃塩酸(5滴)を加え、室温、4気圧の水素圧下40時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=5:1:0.1)で精製し標題化合物(140mg)を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3252, 2922, 1636, 1493, 1233, 760, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0254】実施例134

3-(R,S)-(N-ベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

### 【化211】



158

3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(400mg)のメタノール(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(50mg)と濃塩酸(5滴)を加え、室温、4気圧の水素下で8時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮し、標題化合物(300mg)を非晶状粉末として得た。

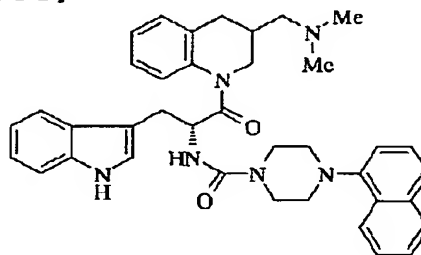
IR(KBr): 3271, 2921, 2840, 1634, 1495, 1233, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

【0255】以下の実施例化合物135~138は実施例147と同様の方法により合成した。

### 実施例135

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

### 20 【化212】

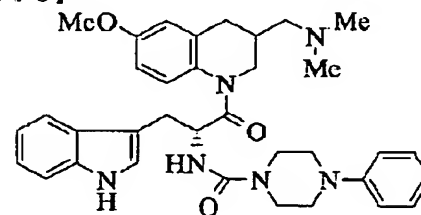


IR(KBr): 3291, 2940, 2820, 1636, 1508, 1491, 1399, 1254, 1011, 775, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0256】実施例136

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

### 【化213】



IR(KBr): 3274, 2940, 2820, 1634, 1499, 1456, 1233, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0257】実施例137

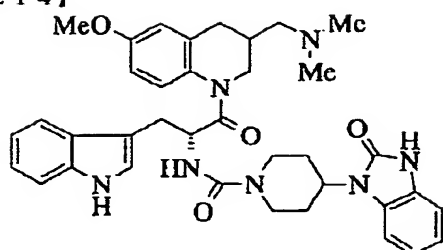
3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

50

159

リン

【化 2 1 4】

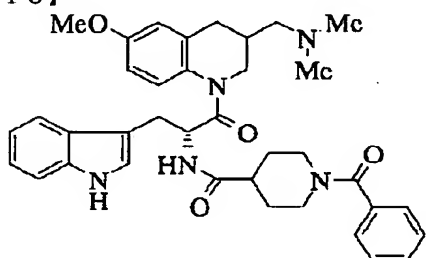


IR(KBr) : 3247, 2934, 1698, 1628, 1501, 1269, 1244, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 2 5 8】実施例 1 3 8

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 2 1 5】

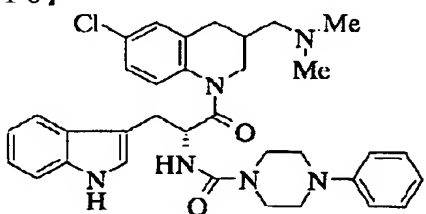


IR(KBr) : 3293, 2940, 1628, 1501, 1448, 1279, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 2 5 9】実施例 1 3 9

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 2 1 6】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(101mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1ml)のアセトニトリル溶液(5ml)に炭酸N'-ジスクシンイミジル(42mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(63mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1ml)のTHF溶液(3ml)を加えた。反応液を室温でさらに3時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開

160

溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(55mg)を非晶状粉末として得た。

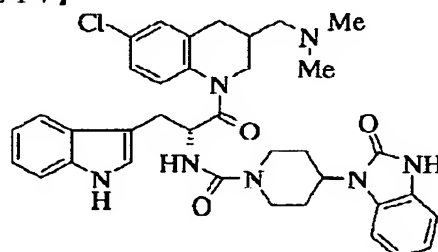
IR(KBr) : 2820, 1632, 1489, 1233, 743  $\text{cm}^{-1}$

【0 2 6 0】以下の実施例化合物 1 4 0 および 1 4 1 は実施例 1 3 9 と同様の方法により合成した。

実施例 1 4 0

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 2 1 7】

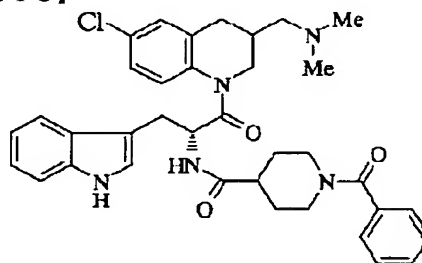


IR(KBr) : 2969, 2938, 1698, 1632, 1485, 741  $\text{cm}^{-1}$

【0 2 6 1】実施例 1 4 1

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 2 1 8】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(100mg)、1-ベンゾイル-4-ピペリジンカルボン酸(60mg)およびHOBt(41mg)をアセトニトリル(5ml)に加えた混合液にWSC(68mg)を室温に加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(151mg)を非晶状粉末として得た。

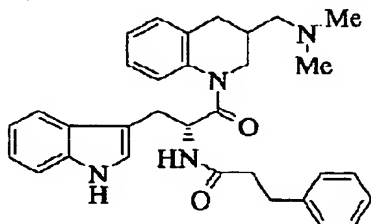
IR(KBr) : 3281, 2942, 1634, 1487, 1447, 1281, 1231, 741, 710  $\text{cm}^{-1}$

【0 2 6 2】実施例 1 4 2

N-[2-(R)-[3-(R,S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,

161

2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-フェニルプロパンアミド  
【化219】



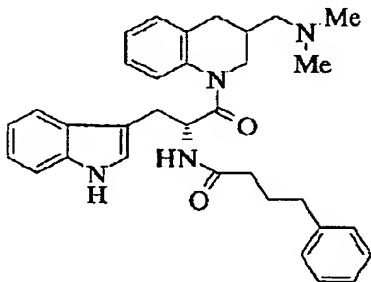
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150mg)、3-フェニルプロピオン酸(63mg)およびHOBt(66mg)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合液にWSC(84mg)を室温で加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し、標題化合物(169mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3299, 2938, 1630, 1493, 743  $\text{cm}^{-1}$

【0263】実施例143

N-[2-(R)-[3-(R,S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-フェニルブタンアミド

【化220】



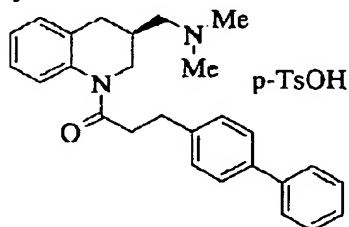
実施例142と同様にして合成した。

IR(KBr) : 3299, 2938, 1632, 1493, 743  $\text{cm}^{-1}$  .

【0264】実施例144

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化221】



162

実施例1と同様の方法で合成した。

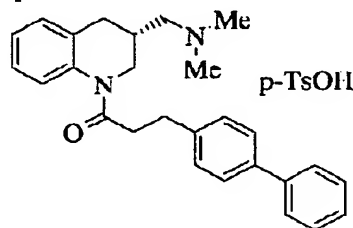
融点：130～130.5℃ (再結晶溶媒：エタノール/酢酸エチル)。

$[\alpha]_D^{20} = -14.2$  (C=0.374% メタノール)。

【0265】実施例145

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化222】



実施例1と同様の方法で合成した。

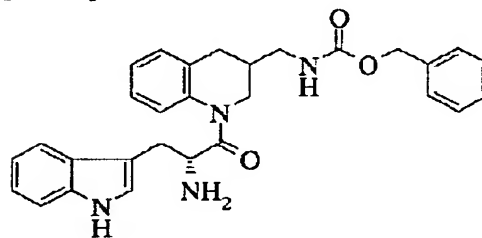
融点：130～130.5℃ (再結晶溶媒：エタノール/酢酸エチル)。

20  $[\alpha]_D^{20} = +12.8$  (C=0.382% メタノール)。

【0266】実施例146

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化223】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(1.83g)およびDMF(5滴)のTHF(20ml)溶液にオキサリルクロリド(0.45ml)のTHF(5ml)溶液を0℃で滴下した。

反応液を室温で30時間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(5ml)に溶解し、3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(425mg)の

40 酢酸エチル(20ml)溶液および10%炭酸ナトリウム水溶液(20ml)の混合液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1:1)続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1:1～酢酸エチル)で精製した。得られた精製物をメタノール(20ml)に溶解しピペリジン(1ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=10:1)で精製し、標題

163

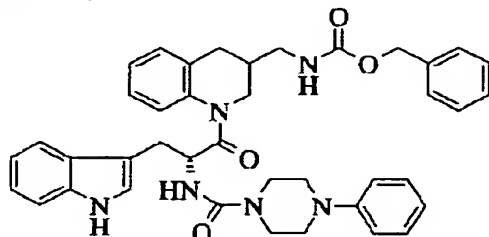
化合物(390mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3289, 2921, 1705, 1645, 1493, 1248, 745 $\text{cm}^{-1}$ 。

【0267】実施例147

3-(R,S)-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化224】



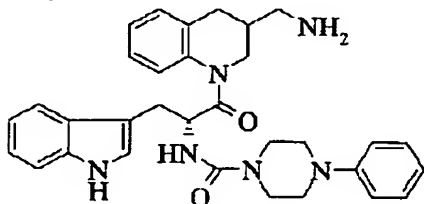
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(300mg)のアセトニトリル(9ml)溶液に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル(160mg)とN-エチルジイソプロピルアミン(0.21ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に1-フェニルピペラジン(101mg)とN-エチルジイソプロピルアミン(0.11ml)のアセトニトリル(1.5ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=3:1)で精製し、標題化合物(390mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3295, 2921, 1705, 1634, 1495, 1235, 756 $\text{cm}^{-1}$ 。

【0268】実施例148

3-(R,S)-アミノメチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化225】



3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(250mg)のメタノール(5ml)溶液に10%パラジウム-炭素(25mg)を加え、室温、常圧で24時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮し、標題化合物(200mg)を非晶状粉末として得た。

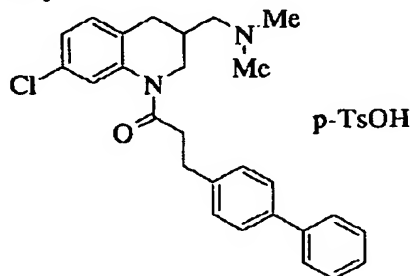
IR(KBr): 2915, 2855, 1634, 1599, 1493, 1233, 762 $\text{cm}^{-1}$ 。

【0269】実施例149

164

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化226】



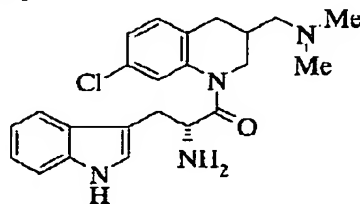
3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(249mg)のTHF(10ml)溶液に0℃でオキサリクロリド(0.11ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをTHF(5ml)に溶かし7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(220mg)とトリエチルアミン(0.17ml)のTHF(10ml)溶液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(528mg)を得た。

融点: 144-145℃。

【0270】実施例150

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化227】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(6.444g)およびDMF(0.14ml)のTHF(50ml)溶液にオキサリクロリド(1.6ml)のTHF溶液(10ml)を0℃で滴下した。反応液を0℃で1時間攪拌後、濃縮した。残さの酢酸エチル(15ml)溶液を、7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.128g)の酢酸エチル(30ml)溶液および飽和重曹水(25ml)の混合液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオレ

165

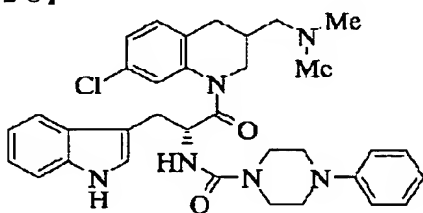
ニルメトキシ)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.704g)を得た。このメタノール溶液(30ml)に室温でピペリジン(1.4ml)を加えた。反応液を室温で15時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(1.012g)を得た。

IR(KBr): 3293, 2938, 1651, 1487, 1456, 1412, 1354, 1094, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0271】実施例151

7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

#### 【化228】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(153mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.13ml)のアセトニトリル溶液(5ml)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル(96mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(62mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.07ml)のTHF溶液(5ml)を加えた。反応液を室温でさらに15時間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(148mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3262, 2971, 1636, 1599, 1489, 1233, 995, 758, 743, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

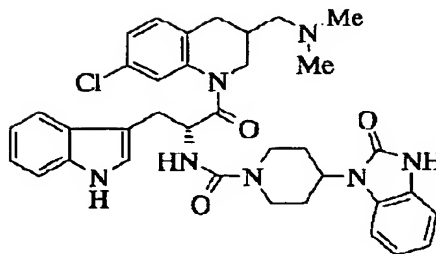
【0272】以下の実施例化合物152および153は実施例151と同様の方法により合成した。

#### 実施例152

7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

#### 【化229】

166

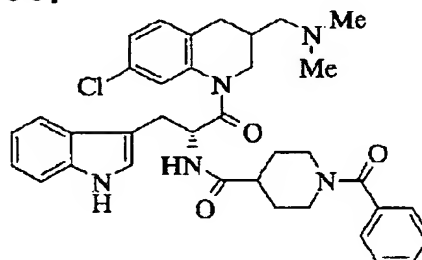


IR(KBr): 3225, 2971, 1694, 1485, 1246, 1235, 741, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0273】実施例153

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[7-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジノカルボキサミド

#### 【化230】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(159mg)、1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボン酸(97mg)およびHOBt(66mg)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合液にWSC(97mg)を室温で加え

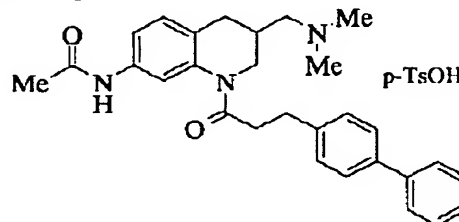
30 た。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(239mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3279, 2942, 1634, 1447, 1281, 741, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0274】実施例154

7-アセチルアミノ-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

#### 【化231】



50 標題化合物は実施例1と同様の方法にて製造した。



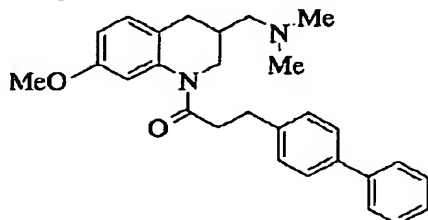
167

融点：234-236℃(再結晶溶媒：エタノール)。

## 【0275】実施例155

1-[3-(4-ピフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチル  
アミノ)メチル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン

## 【化232】



## 製剤例1

(1) 実施例56で得られた化合物	50.0mg
(2) ラクトース	34.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0mg
計	120.0mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機により  
打錠し、錠剤を得た。

## 【0277】実験例1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これ  
らに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての  
遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング(Molecu  
lar Cloning)、1989年度版に記載の方法に従っ  
た。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイ  
プ4(hSSTR4)DNAのクローニング 30  
公知のヒトSSTR4DNAの塩基配列[Rohrerら、プ  
ロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ  
サイエンス・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad.  
Sci., USA)90巻、4196-4200頁、1993年]に基づき、D  
NAオリゴマー、S4-1およびS4-2を合成した。  
S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACC  
ATGAGCGCCCCCTCG-3'(配列番号：1)  
であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAG  
CTCCTCAGAAGGTGGTGG-3'(配列番号：2)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA(ク  
ロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該D  
NA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25  
pmolずつ加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタギ  
ーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を  
行なった。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに  
添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分  
間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとし  
て、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロース  
ゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1. 50

168

標題化合物は実施例1と同様の方法にて製造した。

## 非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.8-2.4(4H, m), 2.18(6H, s), 2.64  
-3.14(5H, m), 3.16-3.36(1H, m), 3.76(3H, s), 3.92-  
4.10(1H, m), 6.67(1H, dd), 7.04(1H, d), 7.14-7.62  
(1H, m).

## 【0276】

2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該D  
NA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収  
し、HincIIサイトで開裂したプラスミドpUC1  
18に接続し、コンピテントセルである大腸菌(Escher  
ichia coli)JM109に形質転換した。該DNA断片  
を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色  
素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケ  
ンサー(ファルマシア社製)で挿入DNA断片の塩基配  
列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸  
配列は、前記のRohrerらの報告に記載された配列と完全  
に一致した。

【0278】(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋  
白質サブタイプ4(hSSTR4)DNAの発現プラス  
ミドの構築

CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベ  
クターとしては、pAKKO-111を用いた。pAK  
KO-111は次のようにして構築した。特開平5-0  
76385号公報に記載のpTB1417から制限酵素  
(HindIII)および制限酵素(ClaI)処理に  
よってSRαプロモーターおよびpolyA付加シグナ  
ルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB3  
48(Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バ  
イオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Bi  
ochem. Biophys. Res. Commun.))128巻、256-264頁  
(1985)から制限酵素(ClaI)および制限酵素(S  
aI)処理によりジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子(dh  
fr)を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのD  
NA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端  
にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-1

11プラスミドを構築した。次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 µgを制限酵素 (Xho I) で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKK O-111 (5.5 kb) 1 µgを制限酵素 (Sal I) で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-hSSTR4を得た。この形質転換体が大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109 /pA1-11-hSSTR4 と標示した。

【0279】 (3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 1 × 10<sup>6</sup> 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むDMEM 24 培地で24時間培養し、この細胞に上記で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA1-11-hSSTR4、10 µgをリン酸カルシウム法 (Cell Phect Transfection Kit; Pharmacia社製) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr<sup>-</sup> 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4受容体発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 µg/ml ロイペプチン、1 µg/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を200 µlあたり2 × 10<sup>4</sup> 個に調製した。200 µlをチューブに分注し、5 nM [<sup>125</sup>I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, アマシャム社製) 2 µlを添加し、25 °C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10<sup>-4</sup> M) 2 µlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [<sup>125</sup>I] をγ-カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、hSSTR4-1-2を選択した。

【0280】 (4) ラット・ソマトスタチンレセプター

蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのクローニング

公知のラットSSTR4 DNAの塩基配列 [Bito, Hら, J. Biol. Chem., 269巻, 12722-12730頁, 1994年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3およびS4-4を合成した。S4-3の配列は、5'-AAGCATG AACACGCCTGCAACTC-3' (配列番号: 3) あり、S4-4の配列は、5'-GGTTTTTCAG AAAGTAGTGGTCTT-3' (配列番号: 4) である。鋳型としては、Sprague-Dawleyラットから染色体DNAをEasy-DNATM KIT (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、TaKaRa LAPCR KIT (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。反応条件は、95 °Cで30秒間、65 °Cで2分30秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、ORIGINAL TAC LONINGKIT (Invitrogen社製) のベクター (pCRM2.1 (商品名)) に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のBito, Hらの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0281】 (5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、上記のpAKK O-111を用いた。上記で得られたラット・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 µgを制限酵素 (EcoRI) で消化し、T4 DNA polymerase 処理した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKK O-111 (5.5 kb) 1 µgを制限酵素 (ClaI) で消化、T4 DNA polymerase、およびAlkaline Phosphatase処理し、ラット・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からラット・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-rSSTR4を得た。この形質転換体が大腸菌 (*Escherichia coli*) JM

109/pA-1-11-rSSTR4と標示した。

(6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1×10<sup>6</sup>細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むα-MEM培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド含有) で24時間培養し、この細胞に、上記で得たラット・SSTR4 DNA発現プラスミド1 pA-1-11-rSSTR4、10μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むα-MEM培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含) 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr<sup>-</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25を選択した。

【0282】(7) ソマトスタチンレセプター4を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター4発現CHO細胞株、hSSTR4-1-2、あるいはrSSTR4-20-25 (1×10<sup>6</sup>個) を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM EDTA、pH 7.5) を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー [25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 μg/ml ペプスタチン、20 μg/ml ロイペプチン、10 μg/ml フォスフォラミドン、pH 7.5] に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

#### 【0283】実験例2

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列 [プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年] に基づき、DNAオリゴマーS1-1およびS1-2を合成し

た。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCAATG-3' (配列番号: 5) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincIIサイトで開裂したpUC18に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒアコリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選択し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

【0284】(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHindIIIおよびClaI処理によってSRαプロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁、1985年] からClaIおよびSalI処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片

と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA1-11-SSTR1と表示する。

【0285】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むDMEM 12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA1-11-SSTR1、10 μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのパピトラシン、10 μg/mlのロイペプチン、1 μg/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を200 μl当たり2X10<sup>4</sup>個に調整した。200 μlをチューブに分注し、5 nM [<sup>125</sup>I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, Amersham) 2 μlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10<sup>-4</sup> M) 2 μlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [<sup>125</sup>I] をγ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

【0286】(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのクローニング  
公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年] に基づき、DNAオリゴマーPT-1およびPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCA TGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番

号: 7) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 8) である。ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolに加え、Taq DNAポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃

- 10 で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株 (No. 5およびNo. 7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー (アプライドバイオシステム社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No. 5株のSalI-BstPI間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No. 7株のBstPI-SalI間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No. 5株のBstPI-SalI断片およびNo. 7株のBstPI-SalIを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

- 30 【0287】(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築  
CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pAC01と表示す

る。

【0288】 (6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0289】 (7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング  
公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁, 1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1およびS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCA TGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGAC TTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.3kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0290】 (8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築  
CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素Sallで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1μgをSallで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入す

るためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

10 【0291】 (9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

30 【0292】 (10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNAのクローニング  
公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-1およびS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCAACCATGGAGCCCCCTGT TCCC-3' (配列番号: 11) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAG CTTGCTGG-3' (配列番号: 12) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0293】(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシエリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

【0294】(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むDMEM 12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一

(結果)

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR4
56			0.007
88	0.009	0.0008	
89	0.003	0.002	

また、実施例56で得られた化合物のラットSSTR4に対するIC<sub>50</sub>値は10 nMであった。これより、本発明の化合物(I)またはその塩は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

#### 【0296】実験例4

ラットアストロサイトにおけるフォールスコリン刺激cAMP蓄積に対する抑制作用

細胞内アデノシン3', 5'-リン酸(cAMP)蓄積量を測定するため、McCarthy, K. D. らの方法 (Cell B

細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバイディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

【0295】実験例3 <sup>125</sup>I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1および2で調製した各膜画分を使って、被検物質の受容体結合阻害率(%)を求めた。膜画分をアッセイ用バッファーで希釈して、3  $\mu$ g/mlとし、チューブに173  $\mu$ lずつ分注した。被検物質を溶解したDMSO溶液2  $\mu$ lと、200 pMの放射標識化ソマトスタチン-14 (<sup>125</sup>I-ソマトスタチン-14: アマシャム社製) 25  $\mu$ lとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2  $\mu$ lと200 pMの<sup>125</sup>I-ソマトスタチン25  $\mu$ lとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100  $\mu$ MのソマトスタチンのDMSO溶液 2  $\mu$ lと200 pMの<sup>125</sup>I-ソマトスタチン-14の溶液 25  $\mu$ lとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 $\gamma$ -カウンターを用いてろ紙上に残った<sup>125</sup>I-ソマトスタチン-14の放射活性を測定した。下式を計算して、各被検物質の結合阻害率(%)を求めた。

$$(TB-NSB) / (TB-NSB) \times 100$$

SB: 化合物を加えたときの放射活性

TB: 最大結合放射活性

NSB: 非特異結合放射活性

また、被検物質の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を Hill プロットより算出した。

iology, 85巻, 890-920頁, 1980年) に準じて調製した新生児ラットアストロサイトを24穴プレートにコンフルエントになるまで増殖させた。該細胞を1mlの培地A [ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM)、20 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 (HEPES) (pH 7.5)、0.2% 牛血清アルブミン、0.2 mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX)] で2回洗浄した後、400  $\mu$ lの培地Aを各穴に加え、37℃で1時間インキュベートした。50  $\mu$ lのソマトスタチン-14 溶液 (終濃度) あるいは種々の濃度の被検物質と50  $\mu$

1のフォルスコリン溶液（終濃度100nM）とを各穴に加え、37℃で30分間インキュベートした。細胞を1mlの培地Aで2回洗浄した後、500μlの培地Aと100μlの20%過塩素酸水溶液を各穴に加え、20分間4℃で静置することにより細胞を溶解した。この溶解液をエッペンドルフチューブに移し、遠心分離（15,000rpm、10分間）し、上清液500μlを別のエッペンドルフチューブに移して1.5M水酸化カリウムを含む60mM HEPES水溶液で中和した。この抽出液中に含まれるcAMPの量をアマシヤム社製のキット（cAMP EIA システム）を用いて測定した。

（結果）フォルスコリン（10μM）刺激時の細胞内cAMP蓄積をソマトスタチン-14（10nM）は83%、実施例56で得られた化合物（10nM）は43%阻害した。これより、実施例56で得られた化合物は、ラットソマトスタチンレセプターに対し、アゴニスト作用を有することが明らかとなった。

#### 【0297】

【発明の効果】本発明の化合物（I）またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。また、本発明の化合物（I'）も、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。したがって、化合物（I）および（I'）は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

#### 【0298】

##### 【配列表】

SEQUENCE LISTING  
 <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.  
 <120> Amine Compounds, Their Production and Use  
 <130> A99065  
 <150> JP 10-096422  
 <151> 1998-04-08  
 <150> JP 10-345328  
 <151> 1998-12-04  
 <160> 12  
 <210> 1  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 1  
 GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCC  
 CCTCG 28  
 <210> 2

<211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 2  
 GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTG  
 GTGG 27  
 <210> 3  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 3  
 AAGCATGAAC ACGCCTGCAA CTC  
 23  
 <210> 4  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 4  
 GGTTTTTCAGA AAGTAGTG GT CTT  
 23  
 <210> 5  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 5  
 GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTC  
 CCAATG 30  
 <210> 6  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 6  
 GGTCGACCCG GGCTCAGAGAGC G  
 TCGTGAT 28  
 <210> 7  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>

181

182

<400> 7  
 GGTTCGACACC ATGGACATGG CGG  
 ATGAG 28  
 <210> 8  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 8  
 GGTTCGACAGT TCAGATACTG GTT  
 TGG 26  
 <210> 9  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 9  
 GGTTCGACCTC AACCATGGAC ATG 20  
 CTTTCATC 30  
 <210> 10  
 <211> 29  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 10  
 GGTCGACTTT CCCCAGGCC CTA  
 CAGGTA 29  
 <210> 11  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 11  
 GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTG  
 TTCCC 28  
 <210> 12  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223>  
 <400> 12  
 CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGC  
 TGG 26

---

 フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	レーマコード' (参考)
A 6 1 P	25/24	A 6 1 K 31/00	6 2 6 L
	27/06		6 2 7 C
	35/00		6 3 5
	37/02		6 3 7 B
	43/00		6 4 3 D
A 6 1 K	31/438	31/435	6 0 7
	31/47	31/47	
	31/4709		6 0 3
	31/496	31/495	6 0 1
	31/498		6 0 4
	31/506	31/505	6 0 1
	31/5377	31/535	6 0 6
	31/55	31/55	
C 0 7 D	215/58	C 0 7 D 215/58	
	223/16	223/16	B
	241/42	241/42	
	401/06	401/06	
	401/10	401/10	
	401/14	401/14	
	405/06	405/06	
	409/10	409/10	



413/06  
413/14  
417/06  
417/14  
471/10 101

413/06  
413/14  
417/06  
417/14  
471/10 101

(72)発明者 寺内 淳  
大阪府池田市鉢塚3丁目3番5-204号  
(72)発明者 遠藤 聡史  
大阪府高槻市上土室1丁目10番6-103号

Fターム(参考) 4C031 BA02 QA01  
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02  
BB03 BB04 BB06 BB09 CC14  
CC19 CC26 CC29 CC42 CC52  
CC58 CC62 CC76 CC81 CC92  
DD06 DD10 DD12 DD14 DD19  
DD58 EE01  
4C065 AA15 AA18 BB09 CC09 DD02  
EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01  
PP03 PP07 PP16  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28  
BC32 BC39 BC42 BC50 BC52  
BC69 BC71 BC82 CB09 GA02  
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10  
GA12 MA01 MA04 NA07 NA14  
NA15 ZA08 ZA12 ZA33 ZB26  
ZC03 ZC35 ZC41 ZC42

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**